

## RESEARCH OUTPUTS / RÉSULTATS DE RECHERCHE

### Les hélicènes comme support pour les paires de Lewis frustrées

JANSSENS, Julien

*Publication date:*  
2019

*Document Version*  
le PDF de l'éditeur

[Link to publication](#)

*Citation for pulished version (HARVARD):*

JANSSENS, J 2019, 'Les hélicènes comme support pour les paires de Lewis frustrées: vers la synthèse d'une nouvelle famille de catalyseurs', Master, Université de Namur.

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



**UNIVERSITÉ  
DE NAMUR**

**Les hélicènes comme support pour les paires de  
Lewis frustrées  
Vers la synthèse d'une nouvelle famille de catalyseurs.**

Auteur : Julien JANSSENS

Superviseurs : Prof. Guillaume BERIONNI  
Mathieu GAMA

---

**UCL**

---

**Université  
catholique  
de Louvain**

---

*Février 2019 - Mai 2019  
LCHM2295*

## Résumé

Les acides et les bases de Lewis sont au cœur du domaine de l'organocatalyse. Leur combinaison ouvre de nouvelles perspectives pour l'activation d'une large variété de molécule, de liaison et de fonctions chimiques grâce à la présence simultanée d'un site réactif acide et d'un site basique. Il est néanmoins nécessaire d'empêcher la formation souvent irréversible d'un adduit de Lewis pour préserver leur propriétés acide et basique inchangées.

Le choix de substituants suffisamment encombrés sur l'acide de Lewis et la base de Lewis est donc crucial pour former une paire frustrée de Lewis (FLP) ayant une activité catalytique satisfaisante. Fixer l'acide de Lewis et la base de Lewis sur la même structure moléculaire permet un contrôle plus précis de l'espace catalytique grâce à la rigidité du système intramoléculaire.

Une des armatures pertinentes permettant le contrôle de la position des sites réactifs acide et basique est la famille des structures hélicènes. De plus, les hélicènes n'ont jamais été exploités dans le cadre des FLPs. Leur forme hélicoïdale leur donne une chiralité axiale qu'ils pourraient relayer à un substrat durant un processus catalytique, par exemple lors d'une réaction d'hydrogénation énantiosélective.

Les objectifs de ces recherches consistaient à sélectionner une structure hélicène intéressante et à en élaborer une stratégie de synthèse fiable. Des substituants borés et phosphorés encombrés seront ensuite introduits sur les positions terminales de l'hélicène. Cette nouvelle famille de FLPs basée sur la structure hélicène devrait présenter une réactivité intéressante lors de l'activation stéréosélective et régiospécifique de petites molécules. Leur utilité en catalyse asymétrique sera à terme testée lors d'hydrogénation, d'hydroboration et d'hydrosilylation de substrats contenant des doubles ou triples liaisons CC et CX.

Ce document rapporte les trois premiers mois de travaux sur ce sujet. La synthèse de l'oxa[5]hélicène à l'échelle de plusieurs grammes y est décrite, ainsi que les nombreux tests visant à concevoir et à insérer des substituants borés et phosphorés encombrés.

## Table des matières.

<b><u>A) Frustrated Lewis Pairs (FLPs).</u></b>	3
<b><u>A.1) Généralité sur l'acidité et la basicité de Lewis.</u></b>	3
<b><u>A.2) Mise en contexte.</u></b>	3
<b><u>A.3) Activation du dihydrogène par les FLPs.</u></b>	4
<b><u>A.4) Hydrogénation utilisant les FLPs.</u></b>	5
A.4.1) <i>Substrats polaires.</i>	5
A.4.2) <i>Oléfines et alcynes</i>	7
A.4.3) <i>Composés aromatiques.</i>	7
A.4.4) <i>Hydrogénations asymétriques.</i>	8
<b><u>A.5) Activation de petites molécules par les FLPs.</u></b>	9
<b><u>A.6) Réduction du CO<sub>2</sub>.</u></b>	10
<b><u>B) Hélicènes.</u></b>	12
<b><u>B.1) Généralités.</u></b>	12
<b><u>B.2) Propriétés.</u></b>	12
<b><u>B.3) Evolution du domaine des hélicènes.</u></b>	13
<b><u>B.4) Synthèses en usage de nos jours.</u></b>	14
B.4.1) <i>Synthèses des carbohélécènes.</i>	14
B.4.1.a) <i>Photocyclisation.</i>	14
B.4.1.b) <i>Réaction de Diels-Alder.</i>	16
B.4.1.c) <i>Réaction de type Friedel-Crafts.</i>	17
B.4.1.d) <i>Cyclisation catalysée par les métaux.</i>	18
B.4.2) <i>Synthèse d'hétérohélécènes.</i>	20
B.4.2.1) <i>Synthèse photochimique.</i>	20
B.4.2.2) <i>Réactions de substitution.</i>	21
B.4.2.3) <i>Réactions catalysées par les métaux.</i>	22
B.4.2.4) <i>Construction de cycles furane.</i>	22
B.4.2.5) <i>Construction de cycle pyrrole ou imidazole.</i>	23
B.4.2.6) <i>Construction de cycles thiophène.</i>	23
B.4.3) <i>Commentaires sur la pureté optique.</i>	24
<b><u>B.5) Utilisations.</u></b>	25
B.5.1) <i>Synthèse asymétrique.</i>	25
B.5.2) <i>Exemples d'utilisation dans d'autres domaines.</i>	27
<b><u>C) Objectifs du projet.</u></b>	28
<b><u>D) Résultats et discussion.</u></b>	29
<b><u>D.1) Synthèse de la structure hélécène.</u></b>	29
D.1.1) <i>Etape 1: Réaction d'Appel.</i>	29
D.1.2) <i>Etape 2: Couplage oxydant.</i>	30
D.1.3) <i>Etape 3: Fermeture de cycle.</i>	32
<b><u>D.2) Tests de substitution.</u></b>	33
D.2.1) <i>Substitution par le phosphore.</i>	33
D.2.2) <i>Substitutions par le bore.</i>	36
<b><u>D.3) Conception de FLPs</u></b>	37
<b><u>D.4) Conclusion et perspectives.</u></b>	38
<b><u>Annexes.</u></b>	40
<b><u>Références.</u></b>	49

## A) Frustrated Lewis Pairs (FLPs).

### A.1) Généralité sur l'acidité et la basicité de Lewis.

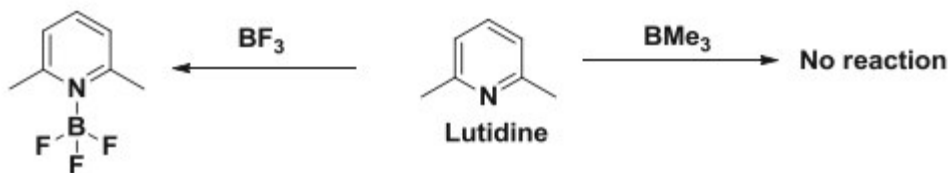
Dans ses travaux de 1923, Gilbert Newton Lewis définit les bases comme étant des molécules donneuses de pair d'électrons, les acides étant à l'inverse des molécules acceptrices de pair d'électrons.<sup>[1]</sup> Une approche plus rigoureuse et plus moderne décrit les bases de Lewis comme des composés dont la plus haute orbitale occupée (HOMO) est haute en énergie et cédera facilement ses électrons pour accéder à un état plus stable. De même, les acides de Lewis sont des composés dont la plus basse orbitale vacante (LUMO) est basse en énergie. Ces acides auront donc tendance à accepter des électrons en vue, à nouveau, de diminuer l'énergie du système et donc de le stabiliser. D'une manière assez similaire à celle des acides/bases de Brønsted <sup>[2]</sup>, les acides/bases de Lewis réagissent entre eux dans une réaction de neutralisation qui aboutit non pas à un sel et de l'eau, mais à un adduit de Lewis.

Lewis a posé les fondations d'un des concepts les plus puissants en chimie, capable d'expliquer les réactivités de composés étudiés dans des domaines allant de la chimie organique à la chimie des métaux de transitions.

### A.2) Mise en contexte.

Un chimiste tentant de mélanger un acide et une base de Lewis classique verrait leur réactivité quenchée l'une par l'autre. Bien que l'adduit résultant n'est pas forcément dénué d'intérêt, comme par exemple la chimie des borazanes pour le stockage de l'hydrogène <sup>[3]</sup>, les propriétés intrinsèques de l'acide et de la base de Lewis seraient perdues. Comment préserver les réactivités d'une base et d'un acide de Lewis placé dans le même milieu? Comme souvent en science, la solution est venue de l'observation d'un phénomène inattendu.

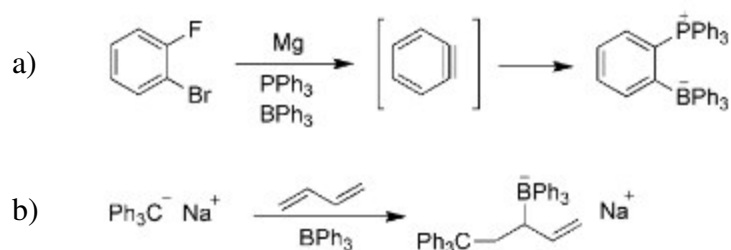
En 1942, le groupe de recherche de Brown étudiait les interactions entre les pyridines et quelques boranes simples. Leurs expériences sur la lutidine ont menées à l'adduit attendu avec  $\text{BF}_3$ , mais l'addition dans les mêmes conditions de triméthylborane n'a permis l'observation d'aucune réaction.<sup>[4]</sup> Une simple étude de modèles moléculaires ont permis d'attribuer ce phénomène aux répulsions stériques entre les méthyles du borane et ceux présents en ortho de l'atome d'azote de la lutidine (**schéma 1**).



**Schéma 1:** réactivité de la lutidine.

En 1959, Wittig et Benz réalisèrent la première activation par l'action combinée d'une base et d'un acide de Lewis. En générant in situ du benzyne depuis l'ortho-fluorobromobenzène et en le faisant réagir avec un mélange de triphénylphosphine et de triphénylborane, ils obtiennent le phosphonium borate ponté par un o-phénylène (**schéma 2a**).<sup>[5]</sup> Quelques années plus tard, Tochtermann ajouta des

acides de Lewis au mélange butadiène/trityl. La plupart des réactions ont menées à la polymérisation anionique du butadiène attendue, mais l'utilisation du  $\text{BPh}_3$  permet l'observation du piégeage du monomère (**schéma 2b**).

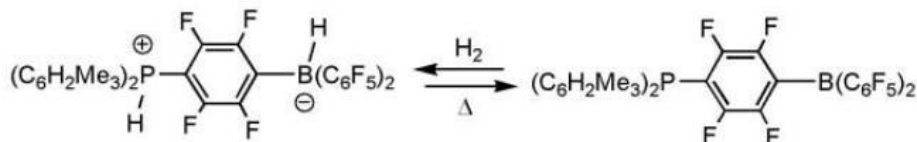


**Schéma 2:** Observation des premières FLPs a) P/B et b) C<sup>-</sup>/B

Pendant des décennies ces observations n'ont pas trouvé d'application jusqu'à une publication dans *Science* en 2006 par Stephan et al. En utilisant la combinaison intramoléculaire d'un acide et d'une base de Lewis, ils effectuent la rupture hétérolytique réversible de la liaison du dihydrogène. Cette découverte marque le début des recherches sur ce qui sera nommé un an plus tard les « paires de Lewis frustrées » (FLPs). Ce domaine récent est la cible d'un intérêt croissant de la part de la communauté scientifique.

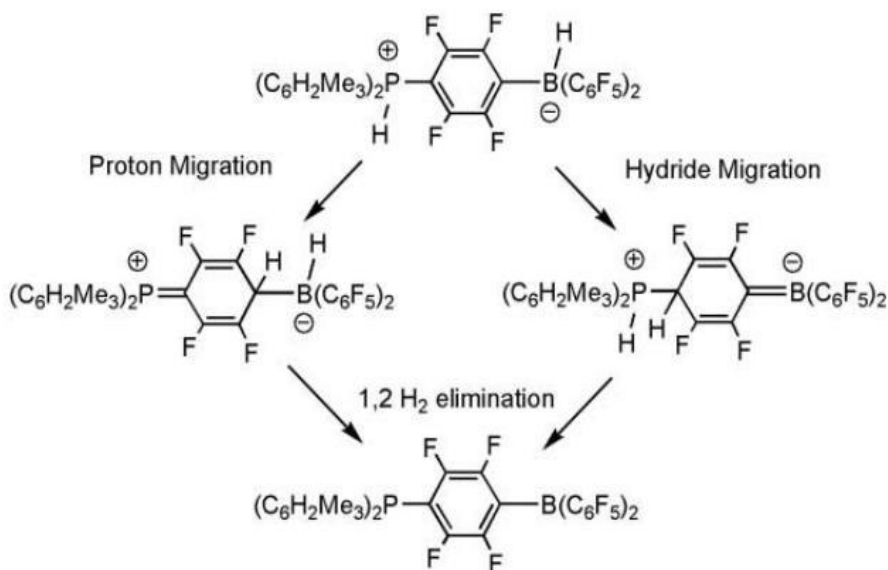
### A.3) Activation du dihydrogène par les FLPs.

La découverte du groupe de Stephan est issue de l'étude des interactions entre phosphines et boranes. La phosphine secondaire encombrée  $\text{HP}(\text{C}_6\text{H}_2\text{Me}_3)_2$ , raccourci en  $\text{PMes}_2\text{H}$ , réagit avec l'acide de Lewis  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  en effectuant une substitution aromatique nucléophile en para. Un rapide échange F/H via  $\text{Me}_2\text{SiHCl}$  donne le zwitterion phosphoniumborate. Lorsque ce composé, dissout dans du toluène, est chauffé à  $100^\circ\text{C}$  le phosphinoborane correspondant est obtenu par libération de dihydrogène. Le processus inverse est ce qui rend cette molécule remarquable : la réaction avec  $\text{H}_2$  à  $25^\circ\text{C}$  régénère le phosphoniumborate (**schéma 3**).<sup>[6]</sup>



**Schéma 3 :** équilibre hydrogénation/déshydrogénation de la FLPs de Stephan

Les données RMN indiquent que l'hydrogénation est quantitative en moins de 5 minutes. Même à  $-25^\circ\text{C}$ , la rupture hétérolytique et la capture du dihydrogène reste rapide. Le mécanisme de la déshydrogénation peut se dérouler selon deux voies (**schéma 4**).



**Schéma 4** : mécanismes proposés pour la déshydrogénation.

La même équipe a réalisé l'activation du dihydrogène avec l'association intermoléculaire de la *tert*-butyl phosphine  $PtBu_3$  ou de la triméthylphosphine  $PMes_3$  avec  $B(C_6F_5)_3$ .<sup>[7]</sup> Ces travaux sont suivis par ceux de l'équipe de Erker présentant l'activation du dihydrogène par une FLP intramoléculaire pontée par un éthylène.<sup>[8]</sup>

Le domaine des FLPs s'est dès lors orienté vers deux objectifs :

- l'utilisation du dihydrogène activé en vue de réaliser l'hydrogénation de divers groupes fonctionnels, sans avoir recours à une catalyse métallique,
- l'activation d'autres petites molécules telles que les oléfines, les carbonyles, ...

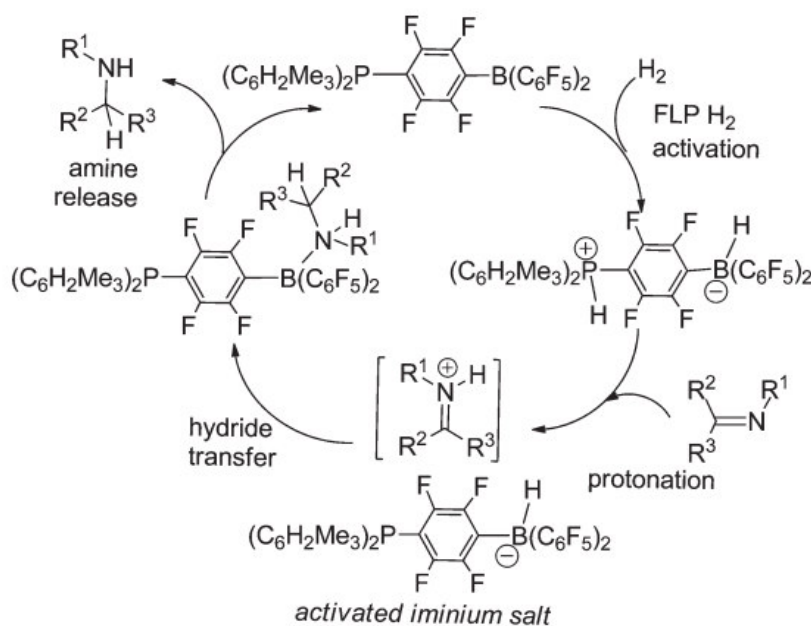
#### A.4) Hydrogénation utilisant les FLPs.

Longtemps considérée comme le privilège des catalyseurs (organo)métalliques, l'hydrogénation des substrats organiques par les FLPs apporte une alternative de synthèse intéressante. Néanmoins, le meilleur catalyseur sur base d'une FLP présente un TOF de  $\sim 1000\text{ h}^{-1}$ , ce qui est loin d'égaliser les activités observées dans le domaine de la catalyse métallique. Bien sûr, les performances du catalyseur peuvent être accrue par ingénierie, mais malgré tout il est peu probable que les FLPs remplacent un jour les catalyseurs métalliques pour l'hydrogénation. Elles doivent être plutôt vues comme une stratégie de réduction complémentaire, applicable dans les cas où les métaux se révèlent toxiques, chers ou incompatibles avec le substrat.

##### **A.4.1) Substrats polaires.**

La nature hétérolytique de la rupture de la liaison du dihydrogène a motivé les recherches sur l'hydrogénation de substrat polaire par transfert séquentiel d'un proton et d'un hydruure. Les premiers résultats concernent la réduction d'imines.<sup>[9]</sup> Cette méthode est une voie synthétique vers les amines secondaires et primaires utilisées en chimie fine et en industrie pharmaceutique. Les imines encombrées sont réduites avec un bon rendement (79%-98%) à  $80^\circ\text{C}$ - $120^\circ\text{C}$  sous une

pression de 15 atmosphère en  $H_2$  en utilisant 5mol% du catalyseur phosphonium borate  $(R_2PH)(C_6F_4)BH(C_6F_5)_2$ , avec  $R = 2,4,6-Me_3C_6H_2$  (Mes) ou  $tBu$  (**schéma 5**). Dans les mêmes conditions, l'ouverture réductrice d'un N-arylaziridine a été couronnée de succès. Dans le cas d'imines moins encombrées, la réaction nécessite une quantité stœchiométrique de FLP, idem dans le cas de nitriles. L'explication vient de la formation d'un adduit de Lewis, l'azote vient se lier solidement au bore, empoisonnant le catalyseur. Une version catalytique du procédé est néanmoins réalisée., elle nécessite de former préalablement l'adduit entre l'imine et du  $B(C_6F_5)_3$ , plus acide de Lewis que le bore du catalyseur, même sous sa forme phosphineborane. Cependant, cette méthode n'a pour but que de démontrer la possibilité théorique du processus catalytique sur une liaison C-N double ou triple, ou sur une imine peu encombrée, l'usage du  $B(C_6F_5)_3$  comme groupe protecteur n'a pas d'intérêt pratique. Le mécanisme de ces réductions passe par la protonation de l'imine suivie par le transfert de l'hydruide depuis l'hydridoborate. La FLP libérée est disponible pour une activation hétérolytique de  $H_2$  régénérant le phosphoniumborate. La réaction d'une imine enrichie en électrons ( $tBuN=CPh(H)$ ) est significativement plus rapide (1h) que celle d'une imine pauvre en électrons ( $PhSO_2N=CPh(H)$ ) (>10h), ce qui confirme le mécanisme proposé. De plus, la réaction avec une FLP ne contenant pas de proton sur le phosphore prouve que le mécanisme est initié par un transfert de proton et non par le transfert de l'hydruide. Finalement, la même réaction menée à 25°C ne permet pas de dissocier l'amine de l'atome de bore de la FLP une fois la réduction effectuée, ce qui justifie les températures élevées durant la réaction.



**Schéma 5** : cycle catalytique de la réduction d'imine par une FLP

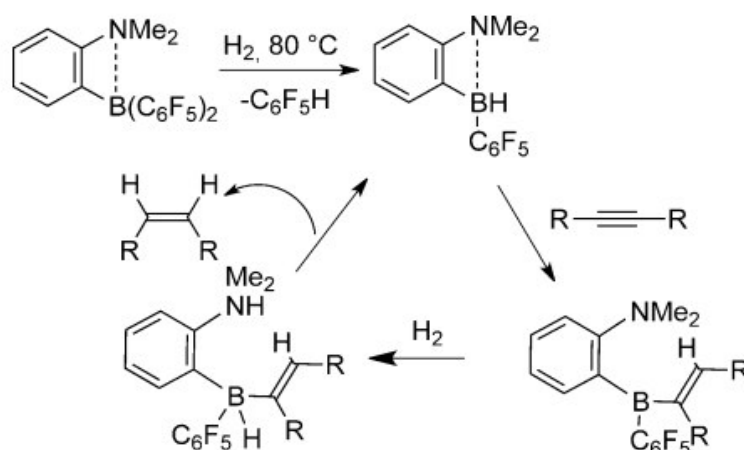
Peu de temps après, l'équipe d'Erker présente sa FLP,  $(Mes)_2PHC_2H_4BH-(C_6F_5)_2$  qui s'avère plus efficace et permet de catalyser des réactions d'hydrogénation dans des conditions plus douces.<sup>[10]</sup> Par exemple, la réduction du  $tBuN=CHPh$  est réalisée à 25°C sous 1,5 atmosphère d' $H_2$ . La méthode a également été étendue aux réductions d'énamines et d'éthers d'énol silylés. Un autre objectif évident est la réduction de carbonyle. L'oxophilie bien connue du bore se vérifie lors des tentatives de réduction des dérivés carbonylés, menant à des esters boroniques. La réaction est néanmoins possible lorsqu'elle est catalysée par un acide de Lewis dans un solvant étheré.



#### A.4.2) Oléfines et alcynes.

Les FLPs initialement utilisées étaient des combinaisons phosphore/bore, mais dans un effort de varier les substrats possibles, d'autres combinaisons ont été étudiées comme par exemple azote/bore. Il a été également démontré que des bases de Lewis faiblement donneuses de paires d'électron telles que  $(C_6F_5)PPh_2$  ou même  $Et_2O$  suffisent à effectuer des échanges isotopiques hydrogène/deutérium une fois associées à l'acide de Lewis  $B(C_6F_5)_3$ . Les bases de Lewis faiblement donneuses peuvent activer du dihydrogène et ainsi générer un phosphonium ayant une grande acidité de Brønsted, capable de protoner les oléfines 1,1-disubstituées, générant un carbocation. Celui-ci est suffisamment électrophile pour réagir avec l'hydruure de l'anion borohydrure. L'alcane correspondant est donc formé, et la FLP est régénérée.

La réduction d'alcynes internes non-fonctionnalisées est le résultat des travaux de Repo et al.<sup>[11]</sup> L'alcène cis est obtenu après activation du dihydrogène par la FLP  $o-C_6H_4(NMe_2)(B(C_6F_5)_2)$ . Des études mécanistiques montrent que l'espèce active est en réalité  $o-C_6H_4(NMe_2)(BH(C_6F_5))$  issu de la protonation de la FLP d'origine, libérant  $C_6F_5H$ . La réduction se fait par hydroboration de l'alcyne, suivie de l'activation d' $H_2$  puis libération du cis-alcène par protonolyse (schéma 6). Plus d'une vingtaine d'alcynes internes ont été hydrogénés de cette façon, ce qui fait de cette méthode une alternative viable au catalyseur de Lindlar ( $Pd/Pb/CaCO_3$ ).



**Schéma 6** : mécanisme d'hydrogénation d'un alcyne interne catalysée par un FLP

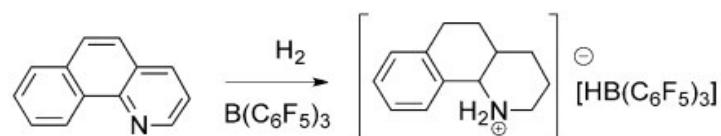
L'hydrogénation par FLP a été transposée avec un succès variable à des alcènes/alcynes fonctionnalisés par un groupe électroattracteur, tel que les ynones, les ènones, les  $\beta$ -nitrostyrènes et les esters alléniques.

#### A.4.3) Composés aromatiques.

L'étude de l'activation de dihydrogène par une FLP composée de  $B(C_6F_5)_3$  et de l'amine  $tBuNHPh$  a ouvert la voie des hydrogénations de composés aromatiques. A  $25^\circ C$ , le sel isolé est le  $[tBuNH_2Ph]^+[HB(C_6F_5)_3]^-$ , cependant un chauffage à  $110^\circ C$  pendant 94h mène au sel  $[tBuNH_2Cy]^+[HB(C_6F_5)_3]^-$  (Cy = cyclohexyle), démontrant l'hydrogénation de l'aryle lié à l'azote.<sup>[12]</sup> Des traitements similaires appliqués à des anilines substituées, des aziridines d'aryle ou des

arylimines mènent aux dérivés N-cyclohexyles correspondants. Cette méthode a été étendue à la réduction des cycles azotés, comme par exemple la transformation de pyridine en sel de pipéridinium. La formation d'un sel au cours de ces processus maintient le bore à proximité du ce qui explique les hydrogénations successives observées. Une fois le substrat complètement hydrogéné, le borane reste piégé comme contre-ion du sel d'ammonium, et le cycle catalytique s'arrête. Ceci explique pourquoi plusieurs d'équivalent de dihydrogène sont consommés, et pourquoi le borane et le composé azoté sont utilisés en quantité stœchiométrique.

Cette méthode se révèle capable de réduire à la fois des composés de types aniline ou de types pyridine. La réaction démontre toutefois un certain degré de sélectivité sur les substrats présentant un cycle aromatique plus éloigné de l'azote (**schéma 7**).



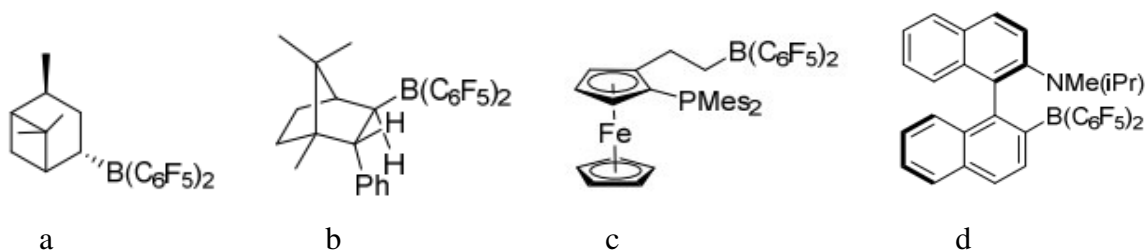
**Schéma 7** : sélectivité lors de l'hydrogénation de composé aromatique par une FLP.

L'application de la stratégie  $B(C_6F_5)_3$ /donneur faible a permis l'hydrogénation de plusieurs systèmes polyaromatiques, menant par exemple au dihydroanthracène par hydrogénation du cycle central de l'anthracène.<sup>[13]</sup>

#### A.4.4) Hydrogénations asymétriques.

Les premières réactions diastéréosélectives utilisant des FLPs viennent de Stephan et al. Une série d'imines contenant un groupe chiral, soit sur l'azote soit sur le carbone de la liaison  $N=C$ , ont été hydrogénées avec  $B(C_6F_5)_3$  comme composante acide de la paire de Lewis frustrée. Les auxiliaires chiraux liés à l'azote montrent une faible diastéréosélectivité, contrairement aux auxiliaires chiraux fixés au carbone, ce qui est cohérent avec la proximité entre le groupe chiral et le carbone prochiral.<sup>[14]</sup>

La démonstration d'une hydrogénation asymétrique est issue des travaux de Klankermeyer et al.<sup>[15]</sup> Leur borane dérivé du camphre (**figure 1a**) a permis l'hydrogénation d'imine avec 13% ee. Ce même groupe améliore leur résultat en utilisant un borane bicyclique dérivé de l' $\alpha$ -pinène (**figure 1b**) pour hydrogéner une cétime avec plus de 80% d'ee.<sup>[16]</sup> Erker et al. ont effectué des travaux équivalents, obtenant un ee de 26% en utilisant des FLPs fixés sur une structure ferrocène (**figure 1c**).<sup>[17]</sup> Des résultats plus impressionnants ont été publiés par Repo et al concernant l'hydrogénation asymétrique d'imines prochirales et d'énamines utilisant une structure binaphtyle (**figure 1d**) pour porter une FLP azote/bore, menant à un ee de plus de 99%.<sup>[18]</sup>



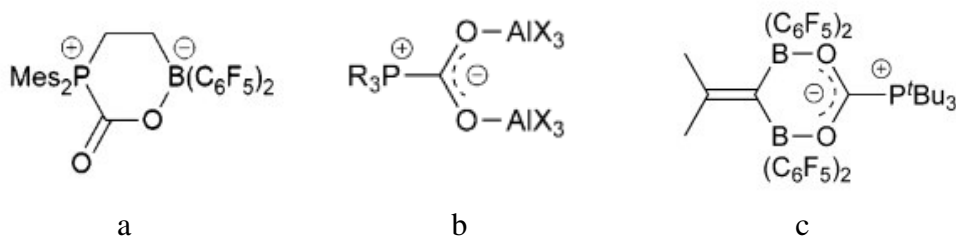
**Figure 1** : a) acide de Lewis dérivé du camphre, b) acide de Lewis dérivé de l'  $\alpha$ -pinène, FLP basée sur une structure ferrocène, d) FLP basée sur une structure binaphtyle.

### A.5) Activation de petites molécules par les FLPs.

La capture de  $\text{CO}_2$  par une FLP a été démontrée pour la première fois en 2009. Les espèces résultantes  $t\text{Bu}_3\text{PCO}_2\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  et  $\text{Mes}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{B}-(\text{C}_6\text{F}_5)_2(\text{CO}_2)$  (**figure 2a**) libèrent le  $\text{CO}_2$  à  $80^\circ\text{C}$  pour la première, et à  $-20^\circ\text{C}$  pour la seconde. Ces observations sont cohérentes avec les barrières d'activations calculées, respectivement de 35 et 18 Kcal/mole.<sup>[19]</sup>

L'observation de la capture de  $\text{CO}_2$  a été faite pour une grande variété de FLP intermoléculaire où le borane ou la phosphine ont été modifiés. La base de Lewis peut également être remplacée par des amines primaires ou secondaires. Une phosphonimine encombrée a également été utilisée, bien que l'adduit FLP/ $\text{CO}_2$  soit converti en un adduit oxyde de phosphine/borane et de l'isocyanate par un chauffage à  $60^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes. Des acides de Lewis basés sur l'aluminium ont été utilisés dans des FLPS pour capturer avec succès du  $\text{CO}_2$  menant aux espèces  $\text{Mes}_3\text{P}(\text{CO}_2)(\text{AlX}_3)_2$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) et  $(o\text{-tolyl})_3\text{PC}(\text{OAl}(\text{C}_6\text{F}_5)_3)_2$  (**figure 2b**).<sup>[20]</sup>

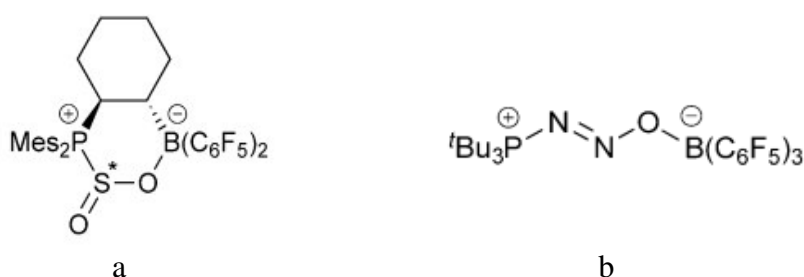
La capture de  $\text{CO}_2$  par des FLPs intramoléculaires a également été explorée, à commencer par la FLP géminale phosphine/borane  $t\text{Bu}_2\text{PCH}_2\text{BPh}_2$  de Lammertsma et al dont l'adduit avec le  $\text{CO}_2$  a été observé, malgré la diminution importante de l'acidité de Lewis du bore.<sup>[21]</sup> La réaction du  $\text{CO}_2$  a également été observée avec une FLP bis-borane/phosphine  $\text{Me}_2\text{C}=\text{C}(\text{BX}_2)_2\text{O}_2\text{CP}t\text{Bu}_3$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{C}_6\text{F}_5$ ) (**figure 2c**), l'adduit formé est un hétérocycle où chaque bore est lié à un des oxygène du  $\text{CO}_2$ .<sup>[22]</sup>



**Figure 2** : capture de  $\text{CO}_2$  par a) une FLP phosphine/borane, b) une FLP phosphine/alane, c) une FLP phosphine/bis-borane.

La réaction analogue entre les FLPs et le SO<sub>2</sub> mène à des adduits inter ou intramoléculaires. Bien que les liaisons sont similaire à celle des adduits de CO<sub>2</sub>, ces composés possèdent une géométrie pseudo-pyramidale et donc un centre de chiralité sur l'atome de soufre. L'introduction d'un substituent sur une FLP intramoléculaire mène à la formation de diastéréoisomères comme Mes<sub>2</sub>PCH(Me)CH<sub>2</sub>B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>), excès diastéréomérique de 50%, ou Mes<sub>2</sub>P(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>)B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>) (**figure 3a**), excès diastéréomérique de 72%.<sup>[23]</sup>

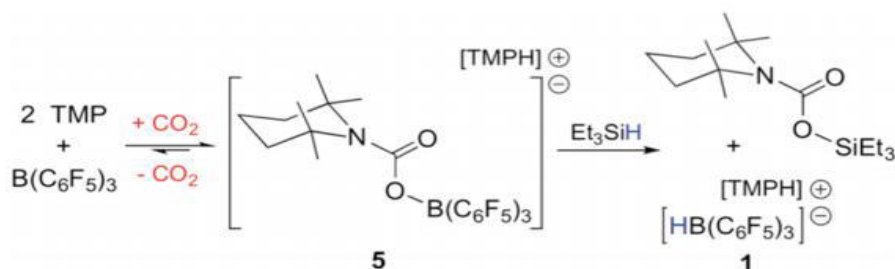
Des FLPs intermoléculaires ont été utilisées pour la capture de N<sub>2</sub>O. L'espèce *t*Bu<sub>3</sub>P(N<sub>2</sub>O)B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (**figure 3b**) contient deux atomes d'azote non équivalent, ce qui correspond au liens P-N=N-O-B confirmé par cristallographie des rayons X. La phosphine et le fragment OB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> sont en trans par rapport à la liaison N=N, à cause des contraintes stériques. L'espèce est stable, mais du diazote peut être libéré par chauffage à 135°C pendant deux jours où une photolyse de 5 minutes, ce qui indique que l'isomérisation cis/trans autour de la liaison N=N est nécessaire.<sup>[24]</sup>



**Figure 3** : a) capture de SO<sub>2</sub> par une FLP, b) capture de N<sub>2</sub>O par une FLP.

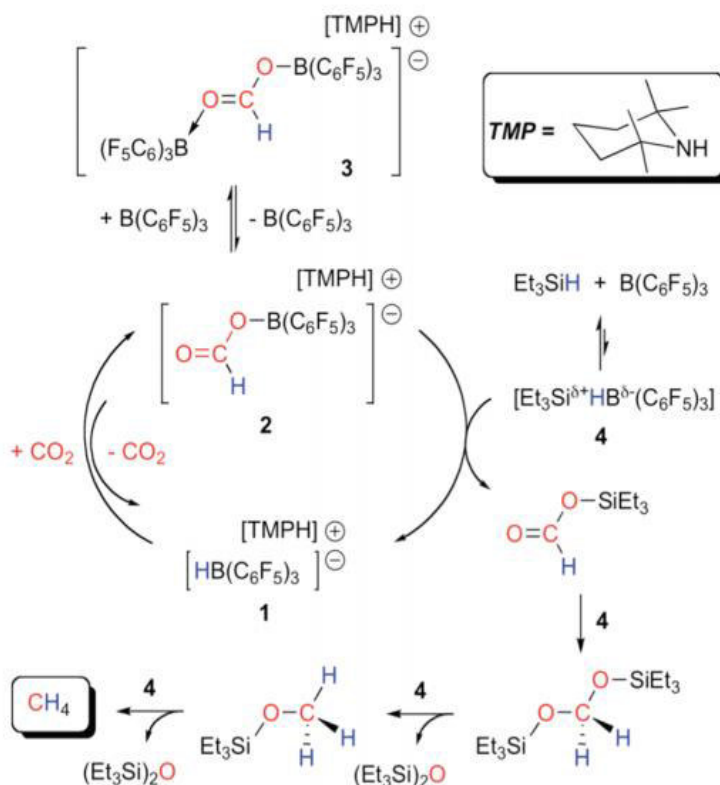
### A.6) Réduction du CO<sub>2</sub>.

La première preuve de réduction du CO<sub>2</sub> par une FLP vient de O'Hare et Ashley en 2009.<sup>[25]</sup> En utilisant un mélange 1:1 de tétraméthylpipéridine (TMP) et de B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> sous une atmosphère de dihydrogène, du CO<sub>2</sub> a été converti quantitativement en CH<sub>3</sub>OB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> après 6 jours à 160°C. Piers et al ont exploité la même FLP TMP/B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> pour la transformation de CO<sub>2</sub> en CH<sub>4</sub>.<sup>[26]</sup> Deux équivalents de TMP et un de B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> activent le dioxyde de carbone pour former la pair ionique [boratocarbamate][TMPH]<sup>+</sup> **5**. L'ajout de triéthylsilane mène à la formation d'un carbamate silylé et de la paire ionique [TMPH]<sup>+</sup>[HB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sup>-</sup> **1** (**schéma 8**).



**Schéma 8** : préparation de la FLP, catalyseur de la réduction du CO<sub>2</sub>

La capture du CO<sub>2</sub> suivi par un transfert d'hydrure depuis l'hydridoborate mène à la formation du formatoborate [TMPH]<sup>+</sup>[HC(O)-OB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sup>-</sup> **2**. En présence d'un excès de B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> et de triéthylsilane, le formatoborate **2** subit une hydrosilylation pour former un formatosilane et régénérer la paire ionique [TMPH]<sup>+</sup>[HB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sup>-</sup> **1**. Une seconde hydrosilylation libère du CH<sub>4</sub> et (Et<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>O comme sous-produit (**schéma 9**).



**Schéma 9** : cycle catalytique formant du méthane à partir de dioxyde de carbone.

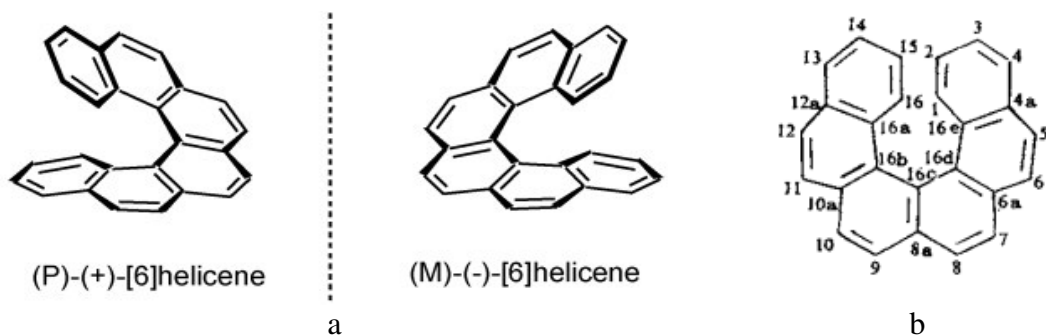
Les FLPs Al/P ont également été employés pour réduire le CO<sub>2</sub>. Le composé formé lors de la capture du CO<sub>2</sub> par la FLP Mes<sub>3</sub>P/AlX<sub>3</sub> est stable, mais une fois chauffée à 80°C elle réagit avec H<sub>3</sub>NBH<sub>3</sub> pour donner le triméthoxyde d'aluminium qui génère du méthanol par hydrolyse.<sup>[27]</sup>

Une autre voie catalytique a été décrite par Fontaine et al. La FLP utilisée est la Ph<sub>2</sub>PC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BPIn (Pin= -O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) intramoléculaire à 1 mol% en présence de HBPIn menant au MeOBPin avec un TOF de 973h<sup>-1</sup> et un TON de 2950 à 70°C.<sup>[28]</sup>

## B) Hélicènes.

### B.1) Généralités.

Le terme « hélicène » se réfère à des molécules polycycliques formées par l'ortho-fusion de cycles aromatiques qui adoptent une structure en hélice due à des contraintes stériques induisant une distorsion conformationnelle. Cette distorsion mène à des interactions électroniques entre des cycles se recouvrant, et confèrent une chiralité intrinsèque aux hélicènes.<sup>[29]</sup> Initialement, les hélicènes sont des composés hydrocarbonés issus de la succession de cycles benzène. La nomenclature consistait à nommer la molécule selon le nombre  $n$  de cycles qui la composait, sur le modèle «  $[n]$ hélicène ». Suivant le sens de la rotation hélicoïdale, l'hélicène peut être noté P (« plus ») pour l'hélice right-handed (sens horloger) ou M (« minus ») pour l'hélice left-handed (sens anti-horloger) (**figure 4a**). Les atomes sont numérotés comme suit (**figure 4b**) : les carbones tertiaires se voient attribuer un chiffre en partant du carbone interne d'un cycle terminal, les carbones quaternaires prennent les chiffres du carbone tertiaire précédent plus une lettre. Par la suite, le squelette des hélicènes s'est diversifié. Les  $\pi$ -hélicènes contenant un système  $\pi$  entièrement délocalisé s'opposent aux  $\sigma$ -hélicènes comprenant un pattern partiellement saturé, tel que le cyclopentane ou le diamantane. Une distinction apparaît également entre les carbohelicènes et les hétérohelicènes, qui comprennent au moins un hétéroatome au sein de leur squelette. Ces différentes nuances élargissent le domaine auquel on devrait en toute rigueur se référer en tant qu'hélicène-like, mais l'amalgame est souvent fait avec les hélicènes standards. Grâce à la chiralité s'étalant sur toute l'hélice et non sur un centre asymétrique ponctuel, les hélicènes offrent d'excellentes possibilités dans de nombreux domaines tels que la synthèse asymétrique.



**Figure 4:** a) chiralité axiale des hélicènes,  
b) numérotation des atomes selon Newman.

### B.2) Propriétés.

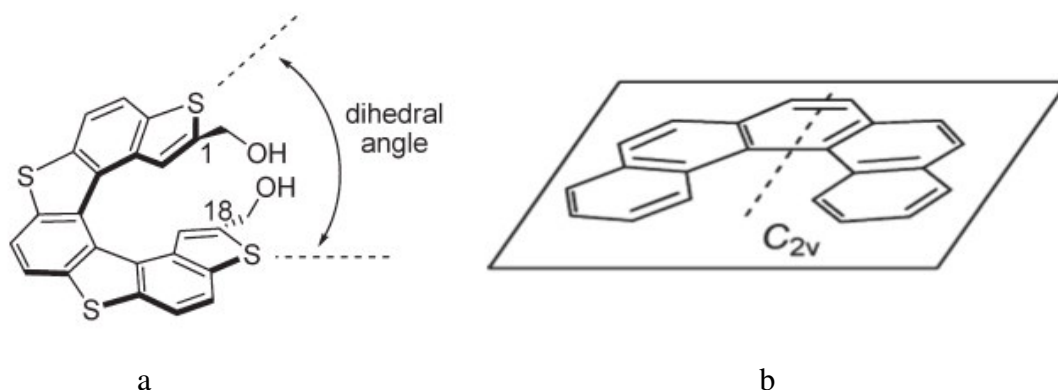
La forme des hélicènes est issue de la torsion des liaisons connectant les cycles entre eux. En conséquence, les longueurs des liaisons varient en fonction de leur position dans la charpente de l'hélicène. La longueur des liaisons dans le benzène est de 1,393 Å contre 1,430 Å en moyenne pour une liaison C-C dans l'hélice interne et 1,360 Å en moyenne pour une liaison C-C dans l'hélice externe. D'après des résultats de dichroïsme circulaire, la tendance générale est que les (P)-hélicènes

sont dextrorotatoires alors que les (M)-hélécènes sont levorotatoires. L'angle diédrale (**figure 5a**) entre les deux cycles terminaux dépend de la longueur de l'hélécène et de ses substituents. Cet angle est de  $26,7^\circ$  pour le carbo[4]hélécène contre  $58,5^\circ$  pour le carbo[6]hélécène, mais une élongation supplémentaire du nombre de cycle mène à la diminution de l'angle diédral.

Tout comme d'autres composés cycliques aromatiques, les hélécènes sont de bons  $\pi$ -donneurs et peuvent former des complexes à transfert de charge avec un grand nombre de  $\pi$ -accepteurs.

Les hélécènes ont tendance à racémiser, même à température ambiante pour certains d'entre eux. Le mécanisme de racémisation a été étudié sur base de calcul théorique réalisé sur le carbo[5]hélécène. L'état de transition proposé (figure 0b) est plan et achiral. L'introduction de substituants encombrants sur les cycles terminaux ralentit la racémisation. Par exemple, un méthyle en position 1 et 10 de l'hexahélécène fait passer le temps de demi-vie de racémisation ( $t_{1/2}$ ) de 13,4 minutes à  $221,7^\circ\text{C}$  à 444 minutes à  $270^\circ\text{C}$ .

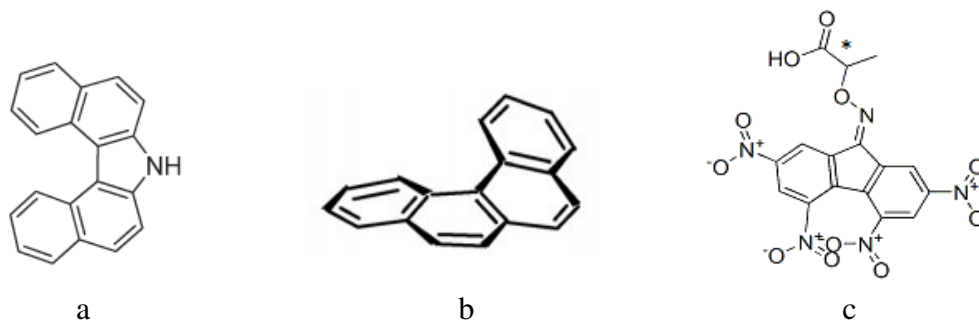
Leur géométrie en hélice et leur système  $\pi$  étendu donne aux hélécènes un grand pouvoir rotatoire et une forte réponse au dichroïsme circulaire, mais également des propriétés intéressantes dans les domaines de la conductivité, la piézoélectricité, l'activité biologique, l'auto-assemblage et, bien entendu, l'activité catalytique.<sup>[30]</sup> Des utilisations exploitant ces propriétés seront décrites plus loin dans ce rapport.



**Figure 5 :** a) représentation de l'angle diédral entre les cycles terminaux, b) état de transition de la racémisation du pentahélécène.

### B.3) Evolution du domaine des hélécènes.<sup>[31]</sup>

La première synthèse d'un hélécène-like, l'aza[5]hélécène (**figure 6a**), résulte des travaux de Meisenheimer et Witte en 1903.<sup>[32]</sup> Le premier hélécène entièrement carboné remonte à 1913, avec la synthèse du carbo[4]hélécène (**figure 6b**).<sup>[33]</sup> Durant les décennies suivantes, et malgré la synthèse de plusieurs autres hélécènes-like, le domaine n'a pas connu de percée majeure et est resté confiné à un statut de curiosité académique. C'est suite aux travaux de Newman et Lednicher que les hélécènes commencent à intriguer les chercheurs. Étudiant les composés dont l'asymétrie découle de répulsions stériques intramoléculaires, ils réussissent la synthèse et la résolution du carbo[6]hélécène.<sup>[34]</sup> La voie de synthèse en 12 étapes ouvre la voie vers des hélécènes plus long, et la méthode de résolution chirale basée sur le principe de la séparation de deux énantiomères par la formation d'un complexe à transfert de charge avec l'acide 2-(2,4,5,7-tétranitro-9-fluorenylidèneaminoxy)propionique « TAPA » (**figure 6c**) était particulièrement innovante.<sup>[35]</sup>



**Figure 6 :** a) aza[5]hélécène, b) carbo[4]hélécène, c) agent de résolution TAPA

Malgré de nombreuses tentatives, la méthode de synthèse de Newman et Lednicer n'a pas permis l'obtention d'hélécène à 7 (ou plus) cycles benzène. Les années suivantes ont donc été employées au développement de nouvelles méthodes. C'est la voie de la photochimie qui s'est imposé, avec la synthèse du [4]hélécène par Schölz et al. suivie quelques semaines plus tard par l'importante publication de Martin concernant la synthèse du [7]hélécène par photocyclisation.<sup>[36]</sup> Une méthode identique a abouti à des hélécènes allant jusqu'à 14 cycles successifs ; l'utilisation d'une source polarisée circulairement par Kagan et al. permettant même leur synthèse asymétrique. Néanmoins, les procédures photochimiques étaient limitées par la formation de dimère et autres sous-produits difficiles à séparer. Elles nécessitaient donc un solvant extrêmement pur et une concentration en substrat de l'ordre du millimolaire. Les grands volumes de solvant (souvent cancérigènes) et les faibles quantités d'hélécène récoltées, typiquement quelques centaines de milligrammes, motivèrent la recherche de nouvelles méthodes de synthèses. C'est un regard vers le passé qui apporta l'avancée suivante dans le domaine des hélécènes. Dès 1938 pour les travaux de Weidlich<sup>[37]</sup> et 1940 pour ceux de Newman<sup>[38]</sup>, une réaction de Diels-Alder utilisant l'anhydride maléique comme diénophile a permis l'obtention de dérivés du carbo[5]hélécène, une synthèse entachée par les nombreuses étapes nécessaire à l'aromatisation des sous-produits partiellement insaturés. C'est en affinant ces procédures que Katz et al. ont produits à l'échelle de plusieurs grammes des [5] ou [6]hélécènes<sup>[39]</sup>. La synthèse par Diels-Alder a par la suite permis l'obtention d'hélécènes plus longs, et la grande variété de réactifs utilisables offre de nombreuses possibilités de fonctionnalisation.

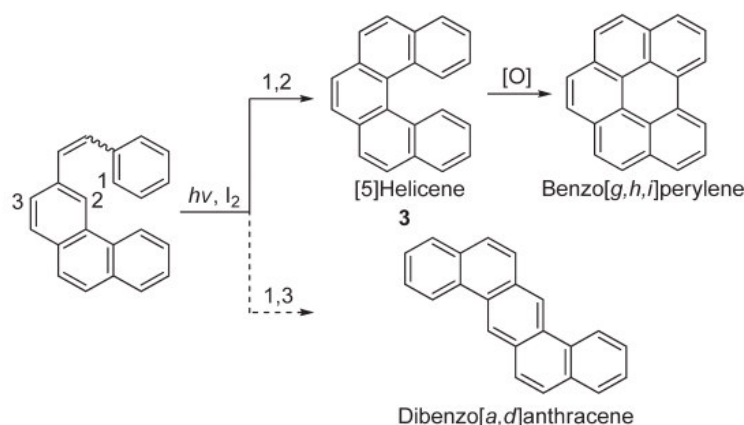
## **B.4) Synthèses en usage de nos jours.**

### ***B.4.1) Synthèses des carbohélécènes.***

#### ***B.4.1.a) Photocyclisation.***

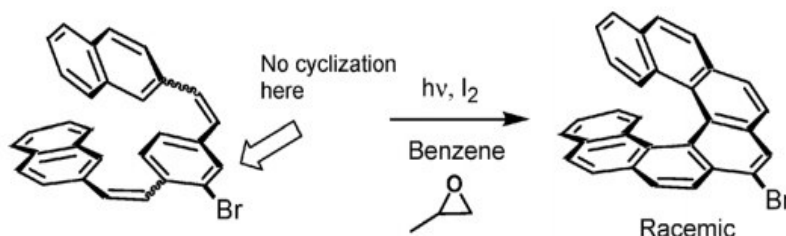
Le précurseur sont des dérivés du stylobène facilement préparer par la réaction de Wittig<sup>[40]</sup>, ce qui explique que cette méthode soit toujours utilisée plus de 50 ans après. Néanmoins, la photocyclisation peut poser des problèmes de régiosélectivité où la fermeture de cycle peut se faire en position 2 ou 3 (**schéma 10**) . La séparation des isomères résultants s'avérera souvent problématique et la réaction produit du HI susceptible de réduire une double liaison.<sup>[41]</sup> Pour finir, des cyclisations supplémentaires ont été observées dans certains cas.<sup>[42]</sup>





**Schéma 10** : exemple d'hélicène formé par photocyclisation

Dans le but d'améliorer les rendements et de diriger la cyclisation vers le régioisomère souhaité, le concept d' « auxiliaire bromé » a été introduits par Martin et al.<sup>[43]</sup> L'atome de brome introduit peut ensuite être converti en un autre groupe fonctionnel. Katz et al ont également mis au point une méthode d'optimisation de la réaction, en utilisant du diiode en quantité stoechiométrique et de l'oxyde de propylène sous atmosphère inerte. En plus d'augmenter les rendements, cette stratégie protège les doubles liaisons des éventuelles photoréductions ou photoxydations parasites. La combinaison des deux méthodes est devenu la procédure standard pour la synthèse par photocyclisation (**schéma 11**).



**Schéma 11** : procédure standard de photocyclisation

La photocyclisation peut, si elle est menée dans les bonnes conditions, menées à un enrichissement énantiomérique du produit.

Une possibilité est d'utiliser une lumière circulairement polarisée (CPL) comme source d'irradiation. Trois mécanismes ont été proposés :

-la photodestruction asymétrique : l'enrichissement provient de la destruction préférentielle de l'autre énantiomère. Cette théorie a été écartée par Kagan et al <sup>[44]</sup> en mesurant le pouvoir rotatoire de hexahélicène synthétisé sous right-CPL ( $[\alpha]_{436}^{23} = -7.6^\circ \pm 0.4^\circ$  à 1,29 mg/mL dans  $\text{CHCl}_3$ ). Ils ont ensuite effectué la synthèse du racémique de l'hexahélicène avec une lumière polaire classique, avant de le soumettre au même rayonnement right-CPL pour effectuer une photodestruction. Le pouvoir rotatoire du produit obtenu a été mesuré ( $[\alpha]_{436}^{23} = +7.5^\circ \pm 0.3^\circ$  à 1,99 mg/mL dans  $\text{CHCl}_3$ ). Par comparaison des sens de rotation, la photodestruction ne peut être le phénomène à l'origine de l'enrichissement énantiomérique.

-la photorésolution partielle : lorsque le mélange racémique de dihydrohélécène est obtenu après cyclisation, un des énantiomères possède une plus forte absorption et reforme l'oléfine de départ. La formation de l'hélécène correspondant s'en trouvera donc ralentie, d'où l'activité optique du produit. Ce mécanisme nécessiterait un état stationnaire dans lequel les énantiomères de dihydrohélécènes sont convertis en diaryléthylène à des vitesses différentes sous CPL. Néanmoins, selon Muszkat et Fischer, la vitesse de cyclisation et celle de l'oxydation subséquente sont similaires, tandis que l'isomérisation cis-trans de l'oléfine de départ est bien plus rapide.<sup>[45]</sup> Par conséquent, le dihydrohélécène ne peut s'accumuler dans le milieu, la photorésolution partielle n'explique pas l'enrichissement énantiomérique de l'hélécène produit sous CPL.

-la synthèse asymétrique : les différentes conformations du précurseur sont en équilibre rapide à température ambiante (RT). Une fois irradiés par une source CPL, les isomères ne donnent pas la même quantité de molécules excitées. Une cyclisation ayant lieu à une vitesse plus rapide que la racémisation des états excités mène à l'activité optique du produit final. Ce mécanisme est démontré par Buchardt et al. Le plus gros groupe aryle du dérivé stilbène est le siège de l'excitation, tandis que le plus petit est plus ou moins libre de tourner autour de la liaison aryl-éthylène. Un encombrement croissant de cet aryle mène à une rotation plus compliquée, et donc à une racémisation plus lente de l'état excité. Cela corrobore la valeur de pouvoir rotatoire mesuré pour des stilbènes plus ou moins encombrés.<sup>[46]</sup>

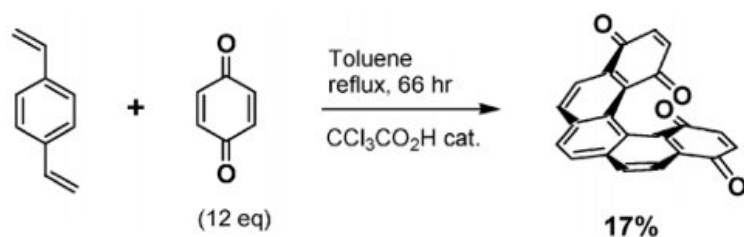
Un autre moyen d'obtenir de l'énantiosélectivité dans le processus photochimique est l'introduction de groupes chiraux encombrants sur les cycles terminaux des précurseurs, puisque ces cycles sont amenés à se superposer dans l'hélécène. Katz a ainsi atteint un e.e >89% en fixant un groupe tert-butyl-diméthylsilyloxy sur un carbone asymétrique en position 1 (orientée vers l'intérieur de l'hélice).<sup>[47]</sup> D'autres groupements encombrants ont été testés, mais ils n'ont mené qu'à un faible enrichissement énantiomériques. De meilleurs résultats peuvent être espérés en greffant ces groupes sur chacun des deux cycles terminaux.

#### *B.4.1.b) Réaction de Diels-Alder.*

Établie en 1928, la réaction Diels-Alder est un incontournable de la chimie des cycles.<sup>[48]</sup> Elle trouve son application dans le domaine des hélécènes suite aux travaux de Katz et Lui de 1990 (**schéma 12**).<sup>[39]</sup> Les quatre carbonyles sur le [5]hélécène obtenu par ces travaux avant-gardistes prouvent qu'un choix judicieux de réactifs permet la fonctionnalisation du produit.

La théorie des orbitales moléculaires frontières indique que la réaction de Diels-Alder est favorisée pour des diénophiles possédant un ou plusieurs groupements électroattracteurs, et/ou pour des diènes possédant un ou plusieurs groupes électrodonneurs. Cette réaction est également sensible à l'encombrement stérique, les diènes substitués sur le carbone en  $\beta$  sont privilégiés par rapport aux substituants sur les carbones terminaux. Les substituants du cycle benzène des précurseurs n'ont que peu d'impact sur la réaction, mais sont déterminant pour la solubilité et les possibilités de fonctionnalisations de l'hélécène produit.

La réaction de Diels-Alder permet la synthèse d'un large panel d'hélécènes grâce à la diversité des réactifs utilisables, mais reste limitée par la nécessité d'avoir un groupe électroattracteur sur le diénophile. La méthode issue des travaux de Katz et al, permet l'obtention de produit à l'échelle de plusieurs (dizaines) de grammes, avec un rendement correct.

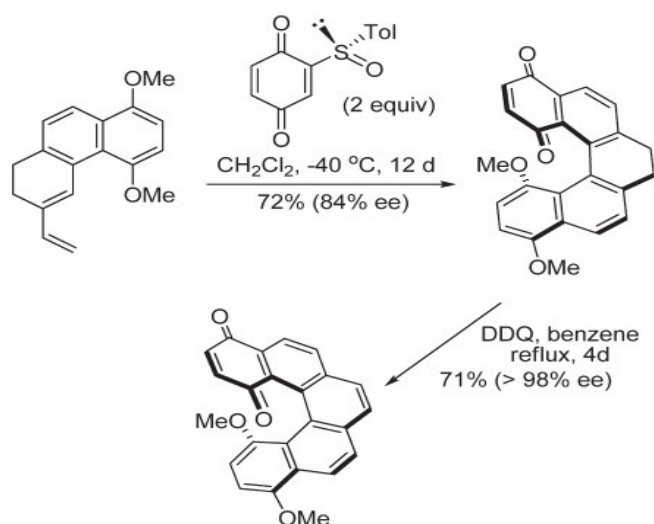


**Schéma 12** : hélicène obtenu par Diels-Alder selon Katz et Liu

Carreño et Urbano ont utilisé le (SS)-(+)-(2-p-tolylsulfinyl)-1,4-benzoquinone en tant que diénophile pour la synthèse de plusieurs polyhydrohélicènequinones, facilement réductible en hélicènequinones (**schéma 13**).<sup>[49]</sup> L'optimisation de la méthode a mené aux conditions suivantes :

- une meilleur énantiosélectivité est obtenue lorsque la réaction est réalisée à basse température,
- la réaction est accélérée si le diène contient un substituant électrodonneur pour abaisser l'énergie d'activation
- les diènes riches en électrons sont favorisés pour faciliter l'aromatisation.

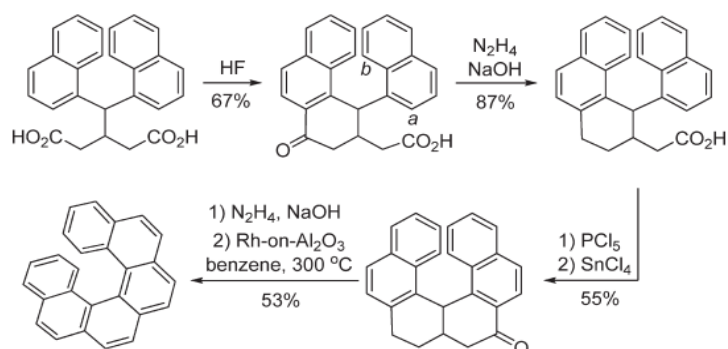
Les synthèses d'hélicènes suivant cette procédure ont montré des ee allant de 84% à >99%.



**Schéma 13** : Diels-Alder énantiosélective selon Carreño et Urbano (hélicène P obtenu)

#### B.4.1.c) Réaction de type Friedel-Crafts.

Le schéma réactionnel consiste généralement à une fermeture de cycle sur le modèle d'une acylation de Friedel-Crafts suivie d'une réduction pour établir l'aromaticité. Plusieurs méthodes ont été mises au point, dont celle de Newman et al.<sup>[50]</sup> (**schéma 14**). Le cétoacide, résultant de la cyclisation du dérivé malonique, présente un risque de cyclisation sur la position b. Pour favoriser le régioisomère issu de la cyclisation en position a, une première réduction est effectuée. Le groupement méthylène étant plus flexible que la cétone qu'il remplace, l'énergie de l'état de transition est diminuée. Une seconde série de cyclisation/réduction aboutit à l'hélicène.



**Schéma 14** : succession d'acylations et de réduction menant à l'hexahélicène selon Newman

Les développements plus récents de cette méthode (Yamaguchi et al <sup>[51]</sup>, Gaucher et al <sup>[52]</sup>, Ichikawa et al <sup>[53]</sup>) suivent le même principe:

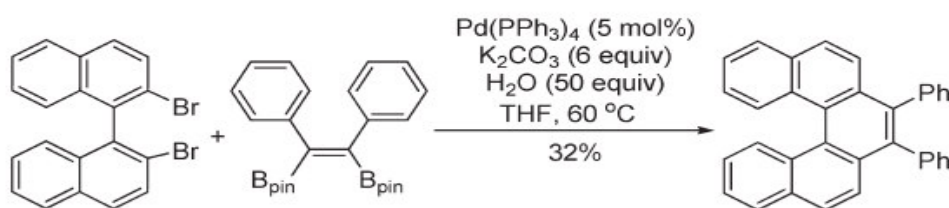
- une liaison polaire insaturée est présente dans le précurseur,
- des groupements bloquent les positions qui ne mèneraient pas à une structure hélicoïdale,
- une double acylation mène à la fermeture de deux cycles,
- une réduction mène à l'aromatisation de la molécule.

La méthode Friedel-Crafts est pour l'instant limitée aux hélicènes symétriques, et les précurseurs sont peu variés.

#### B.4.1.d) Cyclisation catalysée par les métaux.

Les catalyseurs (organo)métalliques sont impliqués dans plusieurs stratégies de synthèse des hélicènes. Des complexes au ruthénium ont été exploités par Collins et al <sup>[54]</sup> pour effectuer une métathèse d'oléfine menant à une fermeture de cycle. La réaction se fait à 40°C en 24h et présentent des rendements avoisinant les 85%. Les conditions relativement douces permettent de synthétiser des penta-, hexa-, et heptahélicènes tout en préservant les groupements fonctionnels les plus sensibles.

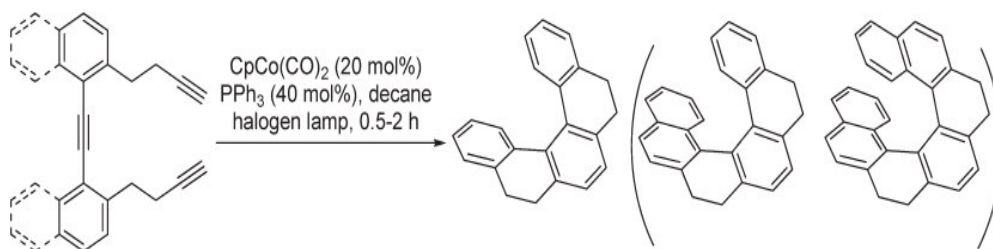
Les réactions de couplages catalysées par le palladium sont présentes dans plusieurs voies de synthèses. L'une d'entre elles est basée sur une double Suzuki-Miyaura entre le 2,20-dibromo-1,10-binaphtyl et un vic-bis(pinacolatoboryl)alcène permet l'introduction de deux groupements phényle en position 7 et 8 d'un [5]hélicène (**schéma 15**).<sup>[55]</sup> Les précurseurs pour ces réactions de couplage au palladium sont faciles à obtenir, mais la méthode se limite à la synthèse de [5]hélicènes ou [6]hélicènes.



**Schéma 15** : synthèse d'un carbo[5]hélicène par couplage croisé palladocatalysé.

La cycloaddition [2+2+2] est la méthode de synthèse des hélicènes la plus étudiée de nos jours. Développée par Perez et al, elle consistait à synthétiser les précurseurs in situ et à les combiner à l'aide d'un catalyseur au palladium.<sup>[56]</sup> Plusieurs molécules contenant un (ou plus) motif hélicène ont pu être obtenues, mais la cycloaddition étant intermoléculaire, le processus ne permettait pas de contrôler la combinaison des précurseurs entre eux. Une version intramoléculaire de cette méthode a vu le jour suite aux travaux du groupe de Ivo Starý et permet la synthèse d'hélicènes et de tétrahydrohélicènes, fonctionnalisés ou non. L'utilisation d'un complexe de cobalt permet la synthèse de tétrahydrohélicènes avec 64-72% de rendement (**schéma 16**). Les mêmes produits peuvent être obtenus à température ambiante et sans source lumineuse d'irradiation en remplaçant le catalyseur par du Ni(cod)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>. La déshydrogénation par le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) mène à l'hélicène correspondant. Des [5]-, [6]-, et [7]hélicènes ont pu être synthétisés en une étape par cycloisomérisation de cis,cis-diènetriyne en présence de Co(I) ou de Ni(0). La méthode a même permis la synthèse du plus long hélicène à ce jour, l'oxa[19]hélicène dont l'étape clé est une cycloaddition multiple menant à la création de 12 liaisons C-C et à la fermeture de 12 cycles aromatiques.<sup>[57]</sup>

La cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire est rapide, offre des rendements allant de bons à excellents, et présente un atom efficiency de 100%. Mais si la méthode a réussi à s'imposer comme la voie de synthèse la plus efficace des carbohélicènes, c'est principalement grâce à la facilité de fonctionnalisation du précurseur, menant à des (tétrahydro)hélicènes asymétriques et multifonctionnalisés.



**Schéma 16** : cycloaddition [2+2+2] menant à des tétrahydrohélicènes de tailles variables.

Deux voies de cycloaddition [2+2+2] énantiosélectives sont envisageable, toutes deux initiés par les travaux de Starý et al. La première consiste à utiliser des catalyseurs métalliques coordonnés par un ou plusieurs ligands chiraux.<sup>[58]</sup>

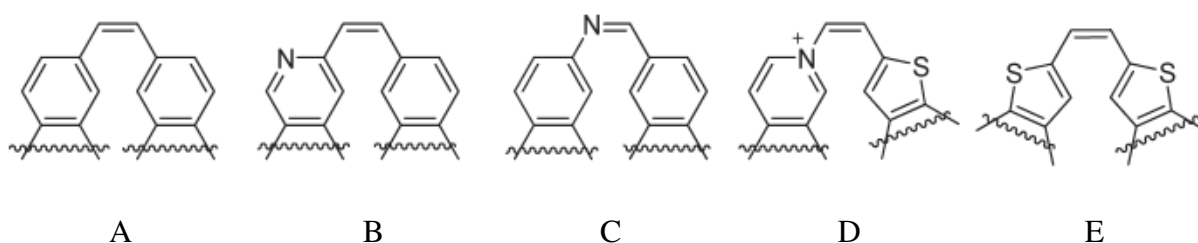
La seconde repose sur le choix du précurseur, une triyne possédant un carbone asymétrique qui va influencer sur la diastéréosélectivité de la cyclisation.

#### B.4.2) Synthèse d'hétérohélicènes.

L'introduction d'un hétéroatome dans le squelette d'un hélicène rend difficile la généralisation des stratégies de synthèse. La nature des hétéroatomes, leur nombre, leur position dans l'hélice et le nombre d'atome dans les cycles sont autant de paramètres contribuant à la grande diversité des hélicènes-like. Même si cette grande variété de structures se traduit par un abondant pool de propriétés et d'usages multiples, les synthèses aussi se différencient les unes des autres et doivent être considérées presque au cas par cas. Plus précisément, ce sont les précurseurs des hétérohélicènes qui se distinguent par leur réactivité de ceux des carbohélicènes. Les problèmes les plus notables sont liés à la régiosélectivité lors de la fermeture du (des) cycle(s) menant à la formation de l'hélice. Néanmoins, un peu de réflexion permet souvent d'exploiter ces hétéroatomes pour la mise au point d'une synthèse efficace.

##### B.4.2.1) Synthèse photochimique.

Tout comme dans le cas des carbohélicènes, la photocyclisation a été utilisée dans la synthèse de nombreux hétérohélicènes. Les précurseurs sont divisés en plusieurs catégories en fonction du type de stilbène qu'ils contiennent (**figure 7**).



**Figure 7** : précurseurs de photocyclisation répartis selon leur fragment stilbène

##### Catégorie A :

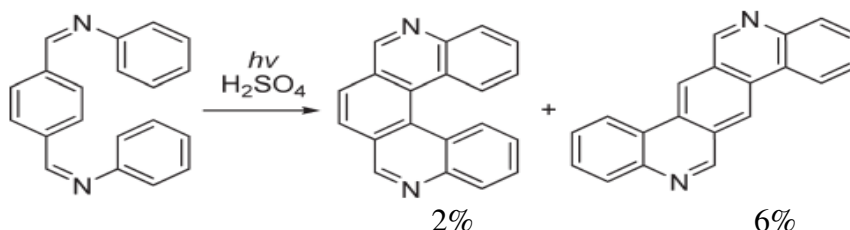
Le fragment stilbène du précurseur ne contient pas d'hétéroatome, celui-ci est présent sur un autre cycle de la molécule. Il peut néanmoins interférer avec la photocyclisation, comme démontré par Castle et al lors de la synthèse du 5-thia[5]hélicène. Tandis que la synthèse du carbo[5]hélicène menait à une proportion d'isomère linéaire négligeable, la présence du soufre mène à un rendement de 37% en produit linéaire, contre 50% pour l'isomère hélicoïdal. La différence d'énergie entre la forme linéaire et la forme hélicoïdale de l'hélicène soufré n'est que de 8,6 kCal/mol, contre 17,4 kCal/mol pour l'équivalent carboné, ce qui pourrait expliquer la faible régiosélectivité. <sup>[59]</sup>

##### Catégorie B :

L'atome d'azote peut jouer différent rôle. En bloquant une des positions possibles, il dirige la fermeture de cycle. Si le substrat le permet, l'azote peut également attaquer le carbone d'un aryl portant un groupe partant, participant ainsi à la fermeture du cycle qui mène alors à un ammonium quaternaire.

#### Catégorie C :

Seuls deux précurseurs ont été décrits dans cette catégorie. L'aminophénanthrène a mené à deux hélicènes différents (en fonction de la position du groupement amine), après cinq étapes dans les deux cas. En partant d'un base de Schiff (**schéma 17**) l'hélicène est obtenu en une étape mais à un rendement et avec une régiosélectivité décevante.<sup>[60]</sup>



**Schéma 17** : photocyclisation d'un précurseur catégorie C

#### Catégorie D :

Ces précurseurs permettent l'introduction d'un azote quaternaire au sein même du squelette de l'hélicène. Le stilbène catégorie D est obtenu suite à une réduction et à une élimination d'eau depuis un sel d'ammonium. Une première photocyclisation intervient, suivie d'une condensation de Knoevenagel avec du benzaldéhyde et d'une deuxième photocyclisation mène à l'hélicène.

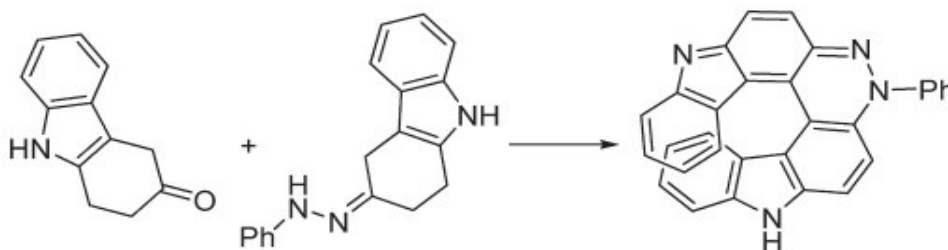
#### Catégorie E :

Le précurseur est préparé par la réaction de Wittig, puis subit la photocyclisation.<sup>[61]</sup> Cette méthode simple développée par Wynberg et al a permis la synthèse de nombreux thiahélicènes à de bons rendements.

#### B.4.2.2) Réactions de substitution.

Comme présenté précédemment, ces synthèses n'obéissent pas à un schéma général. Décrire les procédures au cas par cas dépasserait du cadre de ce rapport, mais certaines procédures méritent d'être exposées.

En 1970, Vogel et Teuber ont décrit la synthèse d'un azahélicène à partir d'un dérivé de l'hydrazine (**schéma 18**), posant la première pierre de la synthèse par substitution depuis une réaction aminée.<sup>[62]</sup>



**Schéma 18** : condensation menant à un azahélicène selon Vogel et Teuber



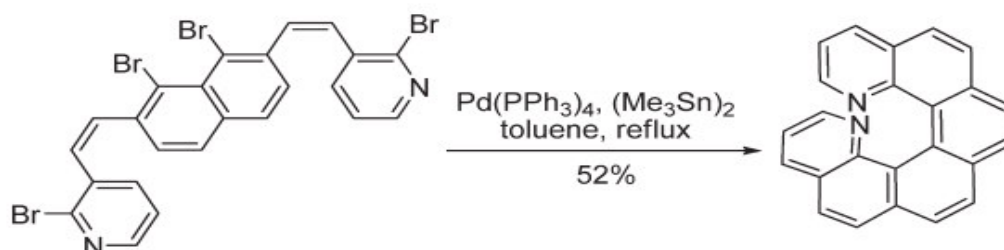
A la fin des années nonante, Katz et Fox réussissent à étendre la structure hélicoïdale tout en conservant la configuration absolue de l'hélicène. La substitution de 1,2-phénylènediamine sur une quinone terminale d'un hélicène ajoute un cycle pyrazine à la molécule.<sup>[63]</sup>

En plus des hydrazines et des amines primaires et secondaires, les amines tertiaires ont également été utilisées, dans un schéma souvent reproduit. La procédure initiale consiste à former une triarylamine possédant deux esters méthyliques, à les convertir en chlorure d'acide correspondant avant de fermer deux cycles par acylation de Friedel-Crafts. La réaction de couplage permettant la formation de la triarylamine étant sensible à l'encombrement stérique, les rendements chutent rapidement avec l'augmentation de la taille des groupements aryl utilisés. La taille des hélicènes formés est donc généralement courte. Le produit final présente deux carbonyles, idéaux pour les fonctionnalisations ultérieures, mais la méthode prend. Une variante de cette méthode a permis la synthèse d'une structure hétérohélicène possédant neuf groupements méthoxys, dont la présence favorise les substitutions électrophiles aromatiques permettant la fermeture des cycles.

#### B.4.2.3) Réactions catalysées par les métaux.

La cyclomérisation [2+2+2] de triynes développée par le groupe de Starý a été adaptée avec succès à la synthèse d'hétérohélicènes. Les précurseurs sont préparés par couplage croisé de Sonogashira catalysé par  $\text{Pd}^0/\text{Cu}^I$ .<sup>[64]</sup>

Staab et al ont décrit la synthèse de 1,16-diaza[6]hélicène par couplage de Stille-Kelly en présence d'hexamethyldistannane (**schéma 19**).<sup>[65]</sup> Le précurseur est préparé par une réaction de Wittig présentant une haute sélectivité pour l'isomère Z. Le grand nombre d'hélicènes pouvant être facilement préparés suivant cette méthode la rend particulièrement utile.



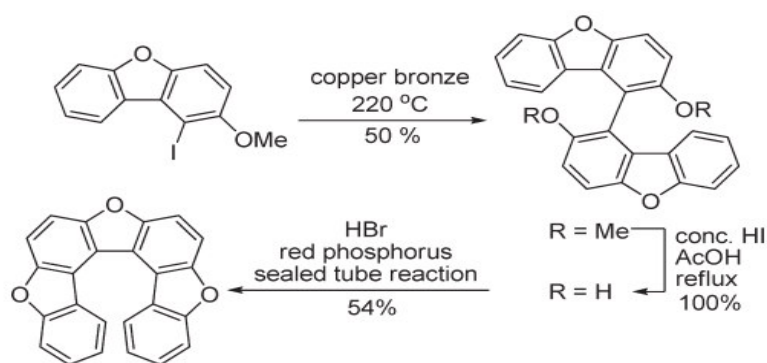
**Schéma 19** : Synthèse d'un diahélicène par couplage Stille-Kelly

#### B.4.2.4) Construction de cycles furane.

La grande majorité des procédés incluant la formation d'un cycle furane partent du BINOL équivalent. En 1973, Högborg est parti d'un dérivé du dibenzofurane sur lequel il effectue un couplage d'Ullmann suivie d'une déméthylation. La fermeture du cycle furane se fait après chauffage prolongé, menant à un rendement en oxahélicène de 54% (**schéma 20**).<sup>[66]</sup>

Dötz et al ont simplifié la méthode : l'éther est décomposé par un excès de TMSI, et une substitution nucléophile intramoléculaire ( $\text{S}_\text{N}i$ ) mène à la fermeture du cycle.<sup>[67]</sup> La même équipe a également proposé une procédure de construction d'un cycle furane qui sera exploitée dans le cadre de ce stage (page 32).<sup>[68]</sup>





**Schéma 20** : synthèse d'un oxahélicène par fermeture d'un cycle furane.

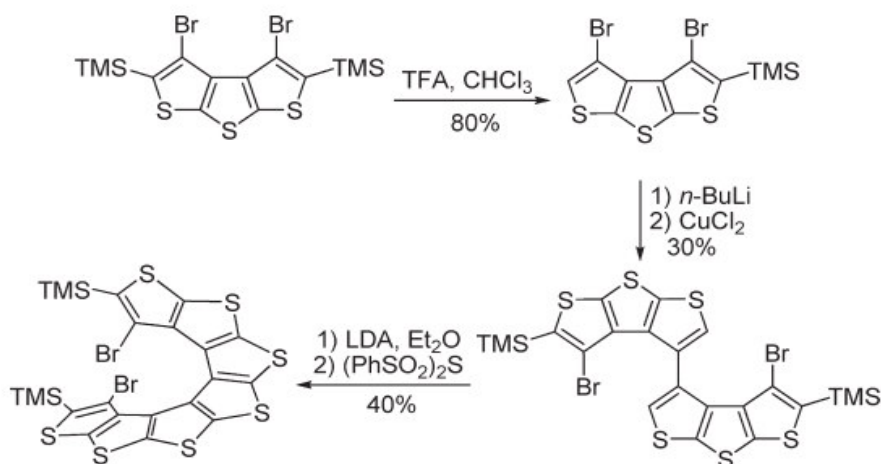
#### B.4.2.5) Construction de cycle pyrrole ou imidazole.

Les hélicènes comprenant un cycle pyrrole ou imidazole ont été étudié en vue de la préparation de ce rapport, mais leurs synthèses trop spécialisées ne seront pas décrites ici. Pour information, voir les travaux de Leonard et al.<sup>[69]</sup>, Vögtle et al.<sup>[70]</sup> et Dumitrascu et al.<sup>[71]</sup>

#### B.4.2.6) Construction de cycles thiophène.

Les thiahélicènes les plus utilisés sont les hélicènes carbone-soufre dont la synthèse résulte des travaux de Rajca et al. Le précurseur est désilylé, puis un échange Li/Br est suivi d'un couplage oxydant au cuivre. Les deux hydrogènes en position  $\alpha$  du dimère ainsi formé sont attaqués par le LDA, et la fermeture de cycle en présence de  $(\text{PhSO}_2)_2\text{S}$  mène au thia[7]hélicène (**schéma 21**). Une seconde itération de ce schéma réactionnel, utilisant l'hélicène formé comme nouveau précurseur dans le but d'atteindre la thia[15]hélicène n'a pas pu être menée à bien. Les positions 1 et 10 portant les bromes sont orientées vers l'intérieur de l'hélice et voient leur réactivité chuter. L'encombrement stérique de leur environnement rends ses positions difficiles d'accès pour les réactifs.<sup>[72]</sup>

Une autre synthèse incluant la formation de cycle thiophène menée par Dötz et al sera, une fois de plus, décrite plus loin dans le cadre de ce projet (page 38).



**Schéma 21** : hélicène carbone-soufre décrit par Rajca et al.

#### B.4.3) Commentaires sur la pureté optique.<sup>[73]</sup>

De nombreuses synthèses asymétriques d'hélicènes et d'hélicènes-like ont été développées, quelques exemples sont décrits dans ce rapport. La catalyse organométallique avec ligands chiraux et la Diels-Alder symétrique offrent de bons rendements et d'excellent ee, et sont donc les plus utilisées (bien que la Diels-Alder nécessite souvent plusieurs jours de réaction). La photocyclisation reste confinée à des synthèses à petite échelle à cause de ses conditions opératoires. On peut également citer plusieurs méthodes qui, malgré leurs limitations, ne sont pas dénuées d'intérêt. La synthèse asymétrique à partir d'un dérivé de 1,1'-binaphtyle de carbo[5]hélicène ne peut monter au-dessus des 0°C, le produit n'étant pas optiquement stable à température ambiante. Rajca et al ont exploités des additifs chiraux pour la synthèse asymétrique que leur hélicènes carbone-soufre, mais les excès énantiomériques restaient assez faibles (19%-47%).

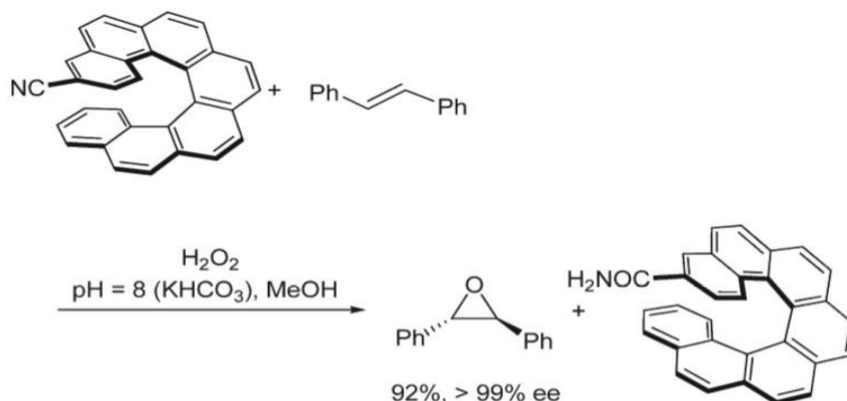
Aux vues des commentaires précédents, il apparaît que les méthodes de synthèses asymétriques ne sont pas suffisantes. Les propriétés optiques des hélicènes sont leurs principaux intérêts, des méthodes de résolution optiques se sont donc développées. Les premières reposaient sur une recristallisation en présence d'un réactif chiral. Les (+)- et (-)-TAPA (figure 1c) ont été souvent utilisés pour leur capacité à former un complexe à transfert de charge avec les hélicène, le (S)-(+)-TAPA ayant une interaction plus forte avec les (M)-(-)-helicenes qu'avec les (P)-(+)-helicenes. Le groupe de Starý a employé un dérivé de l'acide (+)-tartarique pour résoudre le 1-aza[6]hélicène avec 75% d'ee.

La résolution optique d'hélicène peut également se faire par HPLC. Les [5]- et [14]hélicènes ont été résolus en passant sur une colonne de silice greffée avec du TAPA optiquement pur.

## B.5) Utilisations.

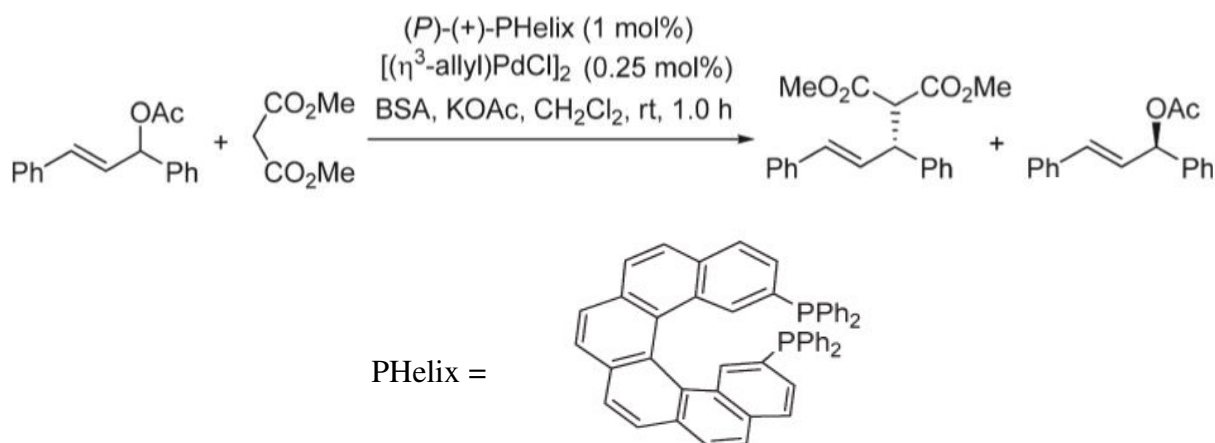
### B.5.1) Synthèse asymétrique.

La première utilisation d'un hélicène dans le cadre d'une synthèse asymétrique a été réalisée par Martin et al. Un [7]hélicène fonctionnalisé a servi d'auxiliaire chiral ou de réactif chiral dans cinq réactions, comme par exemple une époxydation (**schéma 22**) présentant une excellente ee. Néanmoins, l'hélicène est utilisé en quantité stoechiométrique et non catalytique.<sup>[74]</sup>



**Schéma 22:** époxydation asymétrique du stilbène.

La première synthèse asymétrique employant un hélicène en quantité catalytique a été rapporté par Reetz et al. Le même groupe a effectué avec succès la résolution cinétique d'une substitution allylique pallodacatalysée (**schéma 23**). Le PHelix se comporte comme un ligand monodentate, les deux phosphores étant trop éloigné (6.481 Å) pour se coordonner au même centre métallique. Lorsque le ration palladium/PHelix est de 1:4, un enrichissement énantiomérique de plus de 99% est observé, avec un rendement de 81%.<sup>[75]</sup>



**Schéma 23:** résolution chirale du 1,3-diphénylallylacétate par un catalyseur hélicène.

Katz et al ont développé une addition asymétrique d'un éthyle sur du benzaldéhyde, utilisant comme catalyseur le double hélicène (P,P,S)- [5]HELOL. Dans l'état de transition proposé, le [5]HELOL lie par ses deux oxygènes un atome de zinc qui permettra la coordination du benzaldéhyde. L'approche du diéthylzinc ne peut se faire que sur la face si de l'aldéhyde, la face ré étant bloquée par l'hélice inférieure du [5]HELOL (schéma 24).<sup>[76]</sup>

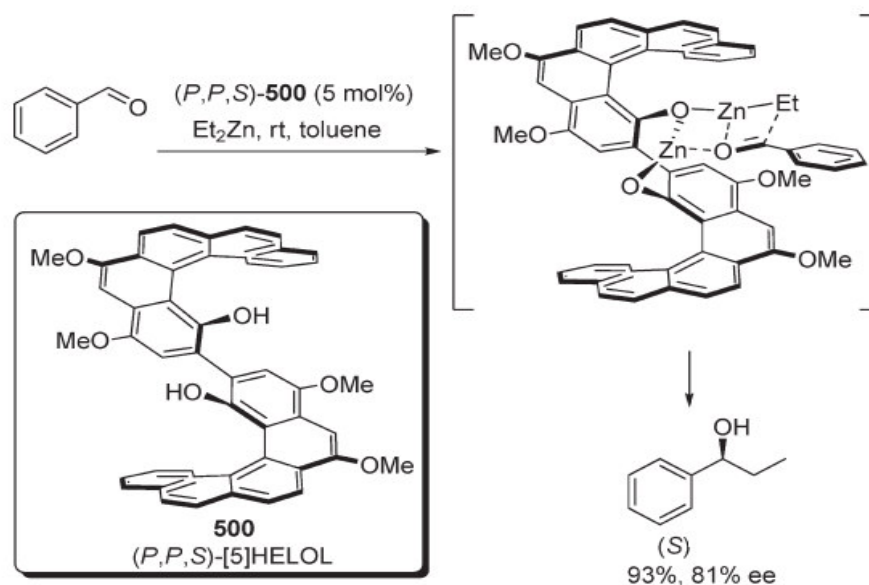


Schéma 24: addition d'un organozincique catalysé par un double hélicène optiquement pur.

Soai et al ont démontré que l'hexahélicène peut servir à initier la réaction autocatalytique entre un diisopropylzinc et un aldéhyde pyrimidyle. Le P-hélicène optiquement pur mène à l'alcool S à 95% de rendement, avec un excès énantiomérique de 95% (**schéma 25**). Il est intéressant de noter que l'usage de l'hélicène montrant un très faible ee (0,13%) mène tout de même à l'alcool avec 56% d'ee, ce qui démontre la puissance de la chiralité axiale de l'hélicène.<sup>[77]</sup>

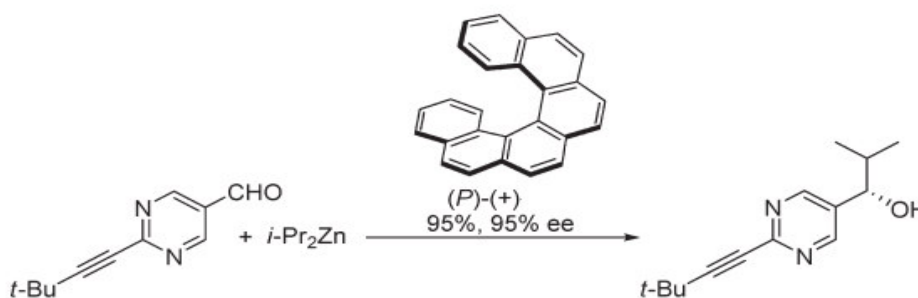
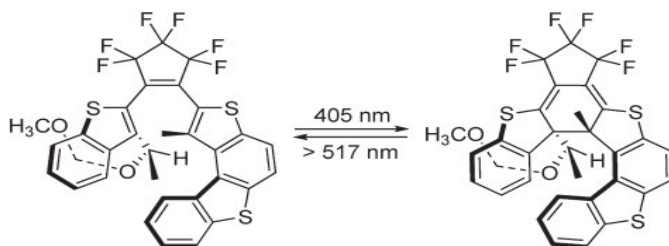


Schéma 25 : réaction autocatalytique initiée par l'hexahélicène optiquement pur.

### B.5.2) Exemples d'utilisation dans d'autres domaines.

Yokoyama et al ont démontré que les propriétés des hélicènes en font de bons candidats pour la conception d'interrupteurs photochromiques. L'irradiation par une lumière à 405 nm provoque la fermeture de l'hélicène, dirigée par le groupement (méthoxyméthoxy)éthyle (**schéma 26**). L'état photostationnaire contient l'hélicène avec un excès diastéréomérique de 47% en (M)-hélicène. Le pouvoir rotatoire de l'état photostationnaire est de 1370°, contre seulement 69° dans les mêmes conditions pour la forme ouverte.<sup>[78]</sup> Ces résultats illustrent la puissance de la chiralité due à l'hélicité de la molécule.

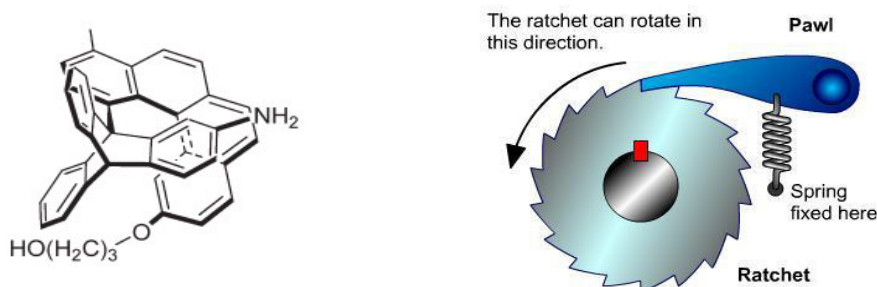


**Schéma 26:** comportement photochromique de certains hélicènes.

Ces dernières années, les structures contenant un triptycène se sont imposées comme moteur moléculaire. Néanmoins, la rotation bidirectionnelle reste une limitation dictée par le principe de la réversibilité microscopique. Afin de créer un mouvement unidirectionnel, Kelly et al ont conçu un dispositif ingénieux décrit comme un “molécular ratchet” (cliquet moléculaire) dans lequel l'hélicène trouve sa place.<sup>[79]</sup>

Le triptycène, qui va effectuer la rotation, comporte une fonction amino et est fixé à un des cycles terminaux d'un [4]hélicène possédant un alcool sur son autre cycle terminal (**figure 8**). Une rotation unidirectionnelle de 120° autour de la liaison entre les deux unités a pu être réalisée. L'énergie nécessaire est fournie par une molécule de phosgène, qui va transformer la fonction amine en isocyanate en présence de triéthylamine. La chaîne alkyle portant la fonction alcool va alors effectuer une rotation pour former une liaison uréthane avec l'isocyanate. La formation de cette liaison favorise la formation d'un conformère moins stable où la chaîne alkyle est rapprochée de l'hélicène encombrant. Une rotation de 120° dans le sens horloger permet de passer sur un rotamère de plus basse énergie. La liaison uréthane subit ensuite une hydrogénéolyse.

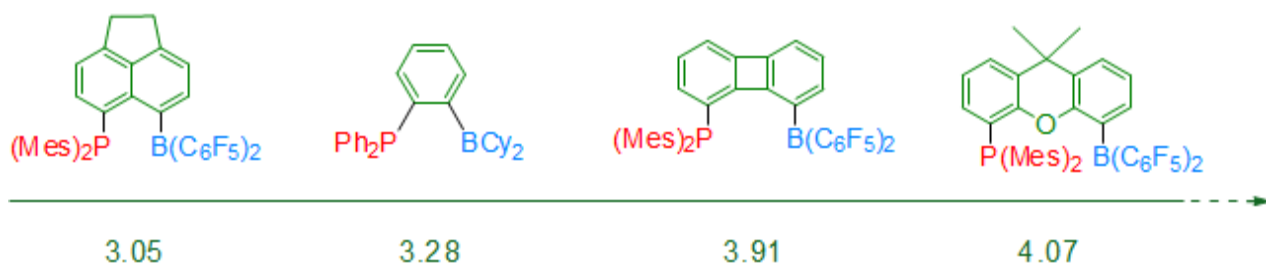
Une tentative pour poursuivre le mouvement a été mise au point en fixant un groupement amine sur chacune des pales du triptycène, sans succès.



**Figure 8:** structure du “molécular ratchet” du groupe de Kelly, et illustration par son équivalent mécanique.

### C) Objectifs du projet.

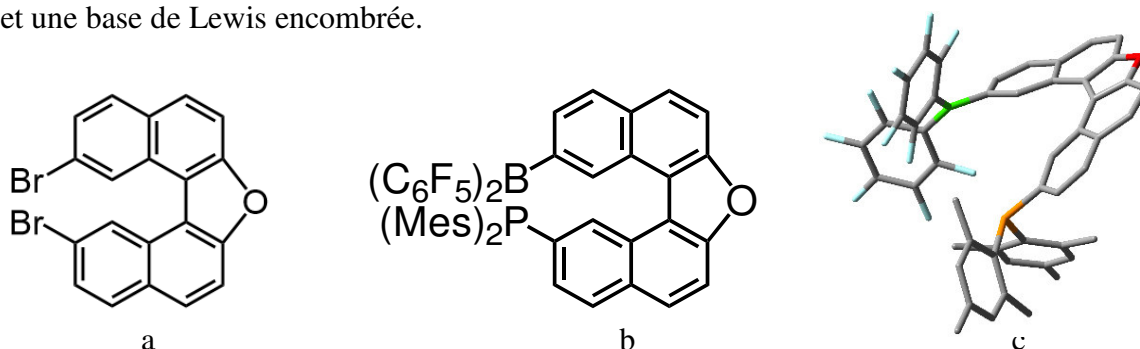
Plusieurs FLPs intramoléculaires ont déjà permis l'activation de petites molécules telles que  $H_2$  et  $CO_2$  de manière stoechiométrique. Cependant, les distances phosphore/bore (**figure 9**) semblent trop courtes pour permettre la réaction du  $CO_2$  activé avec du dihydrogène ou tout autre réactif de manière catalytique.



**Figure 9:** augmentation de la distance entre l'atome acide et basique en Å

L'équipe RCO (réactivité et catalyse organique) de l'Université de Namur s'attelle à la synthèse de nouveaux acides et bases de Lewis encombrés, à leur combinaison pour la formation de nouvelles paires de Lewis frustrées (FLPs), et à leur application pour l'activation catalytique de petites molécules. Le projet dont ce rapport fait état se base sur la structure hélicène. La fusion entre le domaine des hélicènes et celui des FLPs n'a encore jamais été exploitée, ou en tout cas jamais été publiée. Elle devrait fournir des sites catalytiques, plus grands que ceux des FLPs existantes, plus flexibles et adaptés à la synthèse asymétrique. L'ensemble de l'équipe du RCO s'étant jusque là concentrée sur la structure triptycène, le projet basé sur les hélicènes a été démarré de zéro pendant ce stage.

Le 2,12-dibromooxa[5]hélicène (**figure 10a**) a été choisi comme structure de support pour la création d'une nouvelle FLP intramoléculaire (**figure 10b**) dont la distance **acide/base** de Lewis prédite par calculs théoriques DFT (B3LYP/6-31G\*) est de 5,15 Å (**figure 10c**). L'oxygène de l'hétérocycle ouvre des possibilités quant à la voie de synthèse. Le choix d'un hélicène à cinq cycles devrait maintenir la taille du site actif dans des limites adéquates pour l'activation intramoléculaire de petites molécules. Les deux bromes seront utiles pour la fonctionnalisation de la molécule par un acide et une base de Lewis encombrée.



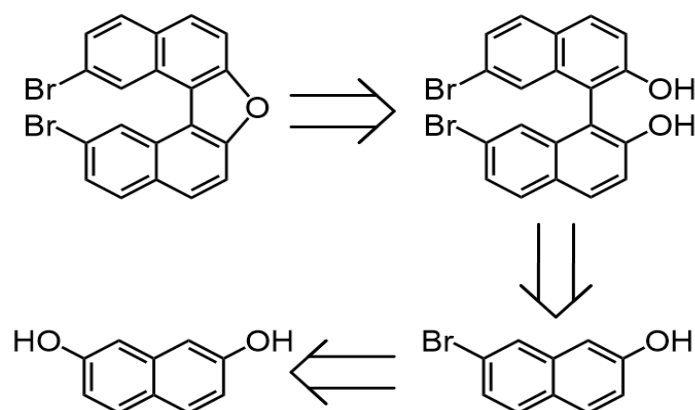
**Figure 10:** a) 2,12-oxa[5]hélicène, b) FLP cible pour ce stage, c) structure prédite par DFT de cette FLP

Durant ce stage, une stratégie de synthèse robuste et applicable à l'échelle de plusieurs grammes doit être mise au point pour l'oxa[5]hélicène dibromé. La substitution des bromes par des phosphores et des bores encombrés sera étudiée. En fonction du temps et du succès des expériences, plusieurs FLPs seront réalisées et testées lors d'activation de petites molécules.

## D) Résultats et discussion.

### D.1) Synthèse de la structure hélicène.

A la lumière des recherches bibliographiques concernant les synthèses d'hélicènes, un schéma de rétrosynthèse (**figure 11**) a été mis au point, en partant de la molécule cible, le 2,12-dibromooxa[5]hélicène.

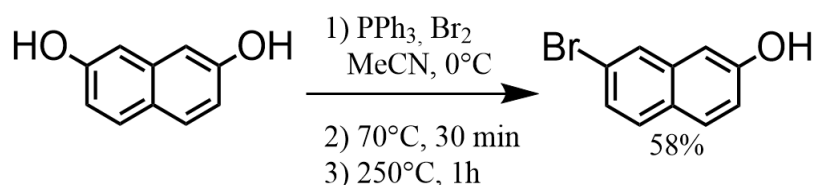


**Figure 11:** identification du précurseur par rétrosynthèse.

La dernière étape dans la synthèse d'un hélicène est (outre les éventuelles restaurations d'aromaticité) la fermeture d'un ou plusieurs cycles contraignant la molécule à adopter une structure en hélice. Cette cyclisation sera effectuée d'après un protocole de Dötz et al.<sup>[68]</sup> Le 7,7'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) obtenu après ouverture de ce cycle présente une symétrie claire, la liaison clé est identifiée comme étant celle reliant les deux naphthyles. La procédure standard pour cette réaction est une dimérisation par couplage oxydant. Le 7-bromo-2-naphthol est un candidat potentiel de pour le rôle de précurseur. Néanmoins, son prix élevé (70€/g), et la grande quantité de précurseur nécessaire à la synthèse d'hélicène à l'échelle de plusieurs grammes nous pousse à poursuivre la rétrosynthèse une étape plus loin. Le 2,7-dihydroxynaphthalène, 140 fois moins cher (0,5€/g), est identifié comme le précurseur idéal. La synthèse se divise donc en trois étapes: échange hydroxy/brome, couplage oxydant et fermeture de cycle.

#### ***D.1.1) Etape 1: Réaction d'Appel.***<sup>[80]</sup>

La réaction d'Appel, nommée d'après Rolf Appel, permet l'échange d'un groupement hydroxy avec un halogénure. Initialement, elle s'appliquait aux substrats alkyles et utilisait du tétrachlorure de carbone, menant à un chlorure d'alkyle. L'utilisation d'un réactif bromé comme le tétrabromure de carbone ou le dibrome permet de façon similaire l'échange désiré entre un groupement hydroxy et un bromure. De plus, on appliquera cette réaction à un substrat aryle et non plus alkyle. L'étape déterminante est la substitution du carbone aromatique portant le groupement partant C-OPPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup> par le contre-anion bromure. Cette étape est ici une substitution nucléophile aromatique dont l'énergie d'activation est plus élevée que dans le cas d'une S<sub>N</sub>2 sur les dérivés alkyles, justifiant le chauffage à 250°C.



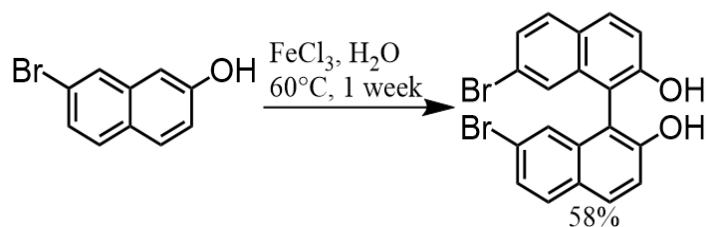
**Schéma 27:** conditions expérimentales de la réaction d'Appel.

Cette réaction a été compliquée à mettre en œuvre. Le  $\text{PPh}_3$  n'étant que peu soluble dans l'acétonitrile (MeCN), la réaction débute en suspension. Le dibrome liquide est à la fois très dense, toxique et très volatil, son prélèvement doit se faire avec prudence. A partir du chauffage à  $70^{\circ}\text{C}$ , un cristal blanc apparaît sur les parois de la verrerie. Ce solide se décomposant instantanément au contact de l'humidité, son prélèvement pour analyse n'a pas été concluant. Une fois dégradé, ce produit émet une fumée blanche suffocante. De plus, la formation de ce cristal a causé l'obstruction du réfrigérant utilisé.

Le chauffage à  $250^{\circ}\text{C}$  n'a pas été exempt de difficulté. Cette étape produit du  $\text{HBr}$  gazeux, que l'on canalise vers une garde de  $\text{KOH}$  pour le neutraliser. La surpression due à l'élévation de la température devait également être libérée dans cette garde. Contre toutes attentes, c'est une sous-pression qui a été observée, et le  $\text{KOH}$  a été aspiré vers le milieu réactionnel. Le montage final contient une seconde garde vide, servant de buffer entre le  $\text{KOH}$  et le milieu réactionnel.

Il a fallu quatre tentatives avant de réussir à effectuer la réaction en contrôlant ces complications. Le protocole utilisé est une revisite par l'équipe de Feringa d'une procédure de 1969.<sup>[81]</sup> Feringa et al indique 84% de rendement, le reste de la littérature présente des rendements entre 30% et 60% pour la réaction d'Appel sur un substrat identique, notre rendement de 58% est donc satisfaisant. La purification est également complexe: une des composantes du brut rend la fixation sur silice difficile. Le dépôt solide réalisé faisait environ 300g. Plutôt que de réaliser 10-12 colonnes de purification, une colonne à très large diamètre (+/- 50 cm) a été improvisée, permettant l'économie de plusieurs jours de travail.

#### D.1.2) Etape 2: Couplage oxydant.<sup>[82]</sup>



**Schéma 28:** conditions expérimentales du couplage oxydant, après optimisation.

Cette étape est très facile à mettre en œuvre car elle se fait dans l'eau et à l'air libre. Le couplage oxydant de naphthol menant à un BINOL est une réaction souvent décrite, les réactifs les plus courants étant le  $\text{FeCl}_3$  ou le  $\text{CuCl}_2$ . Les rendements de la littérature sont généralement compris

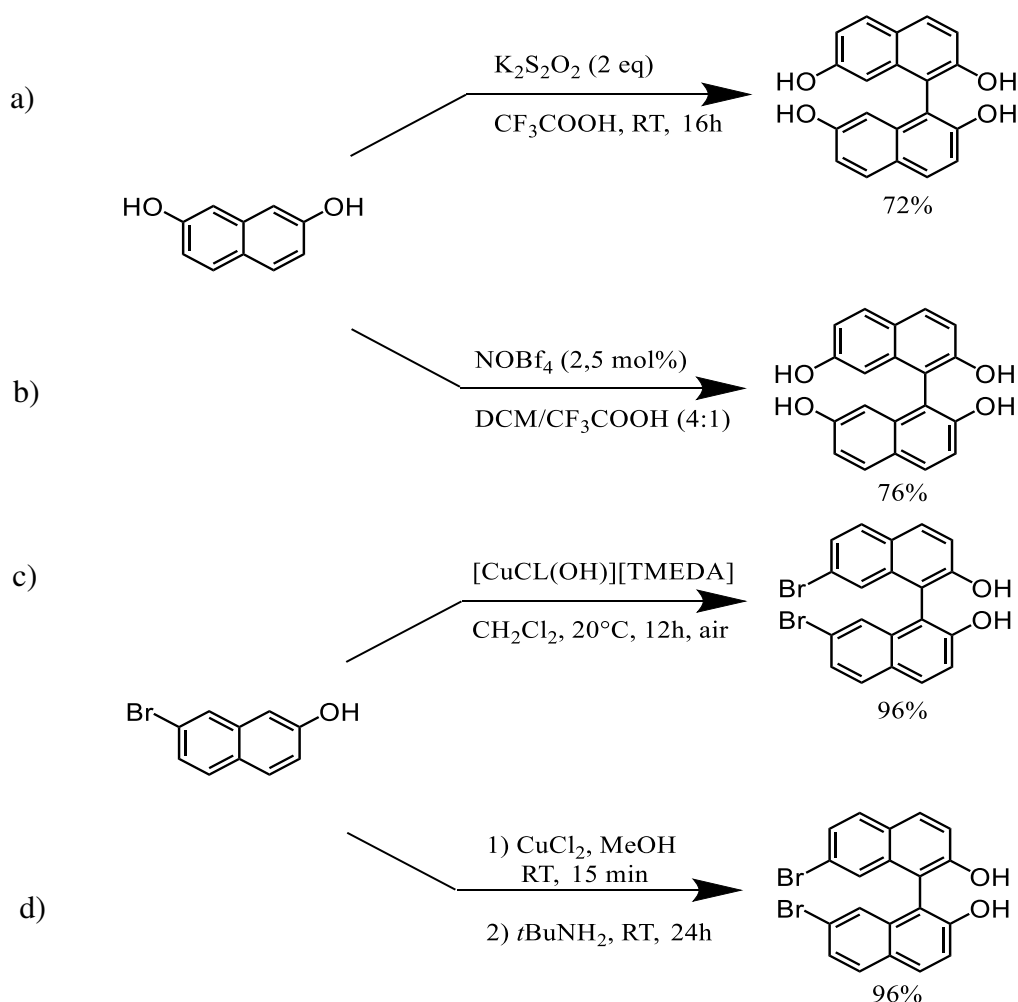


entre 80% et 95%. La publication servant de référence pour cette étape présentait 79 % de rendements pour une réaction menée à 50°C pendant 3h.

**Tableau 1:** optimisation des conditions expérimentales du couplage oxydant.

	Température (°C)	Durée (heure)	Rendement (%)
1	50	3	14
2	50	6	19
3	50	30	29
4	50	66	45
5	60	168	58

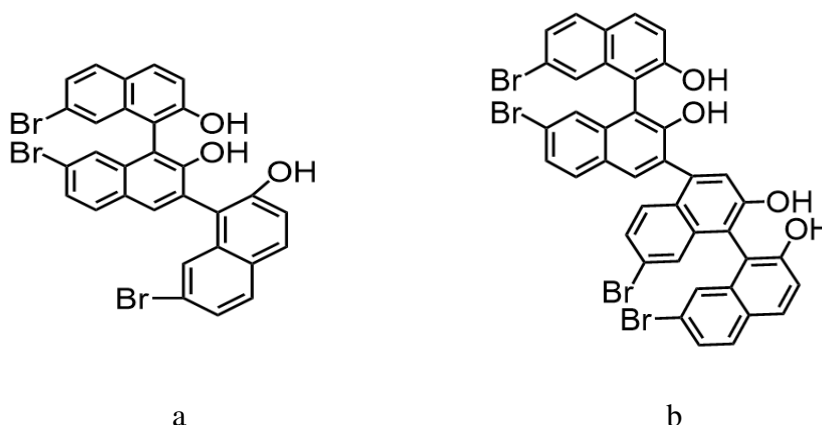
Une optimisation plus poussée est envisageable pour cette réaction, afin de déterminer l'impact de la température et le meilleur compromis entre rapidité de réaction et augmentation des rendements. Il est également pertinent de remettre en cause la méthode, dont les rendements ne sont pas à la hauteur des espérances. D'autres méthodes de couplage ont donc été considérées (**schéma 29**).



**Schéma 29:** méthodes alternatives de synthèse du BINOL: a) voir<sup>[83]</sup>, b) voir<sup>[84]</sup>, c) voir<sup>[85]</sup>, d) voir<sup>[86]</sup>

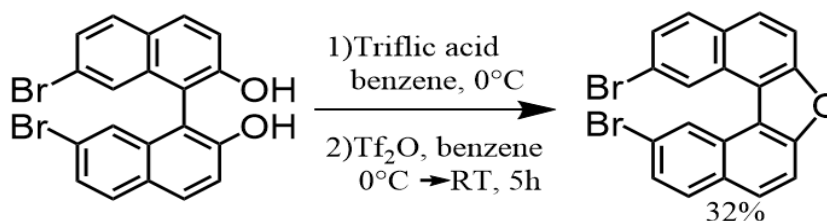
Parmi ces méthodes, le couplage oxydant utilisant du cuivre et de la *tert*-butylamine a été tenté. Le rendement a été décevant, seulement 21% contre 96% dans la publication. Néanmoins, le protocole indiquait des conditions contradictoires: l'usage d'un solvant dégazé indique une grande sensibilité à l'oxygène de l'air, mais l'atmosphère inerte n'est maintenue que durant les 15 minutes. Les protocoles a) et b) ne sont envisageables que si ils peuvent s'appliquer au substrat bromé, ou si une réaction d'appel régiosélective est réalisable sur le produit.

Il est à noter qu'en plus du dimère, un spectre de masse (page 42) a permis de détecter des traces de trimère (**figure 12a**) et de quadrimère (**figure 12b**).



**Figure 12:** a) trimère et b) quadrimère de naphthyle formés par couplage oxydant

### D.1.3) Etape 3: Fermeture de cycle.<sup>[68]</sup>



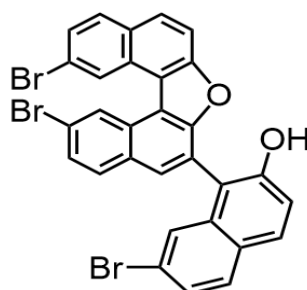
**Schéma 30:** conditions expérimentales de la cyclisation menant à l'oxa[5]hélécène.

Cette réaction demande de la prudence, l'acide triflic (acide trifluorométhanesulfonique) ayant un  $pK_a$  de -14,9 dans l'eau. Le benzène est un cancérigène reconnu, et il est utilisé en grande quantité (500 mL). Des tests visant à diminuer les quantités de solvant ou à le remplacer par du toluène ou du xylène sont envisagés. De plus, la réaction se fait à 0°C, tandis que le benzène a une température de fusion de 5,5°C, il n'est donc pas rare que le milieu réactionnel gèle temporairement.

Lors du traitement du produit, un lavage à l'eau et une extraction au dichlorométhane (DCM) sont effectués. Le benzène forme avec ces deux solvants une épaisse émulsion dans laquelle le produit reste en partie piégé. Bien qu'un traitement assidu du brut mène à une baisse du rendement, la RMN <sup>1</sup>H indique qu'aucune purification supplémentaire n'est nécessaire. Le faible rendement de la

réaction (32%) est à mettre en balance avec celui de 43% publié par Dötz et al.

Un spectromètre de masse a été effectuée sur le produit, mais celui-ci n'a pas été détecté. L'oxygène de l'oxa[5]helicène ne se protonne pas, et le spectromètre basé sur une technique d'électro-spray n'a pas la capacité d'ioniser la molécule. Une technique d'impact électronique serait nécessaire pour observer la molécule. Néanmoins, un produit issu de la fermeture de cycle sur le trimère formé (**figure 13**) dans l'étape précédente a été identifié.



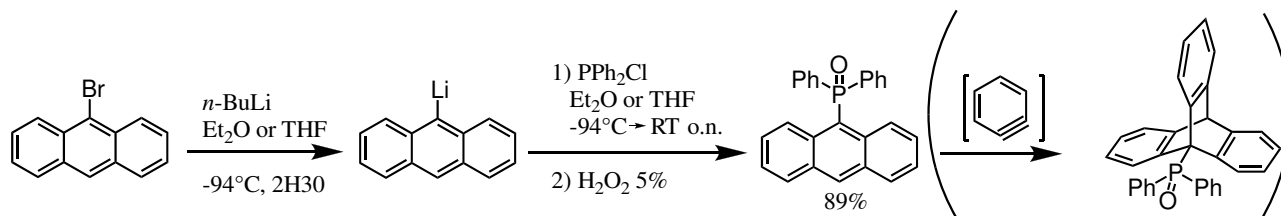
**Figure 13** : sous-produit formé par fermeture d'un furane depuis le trimère.

## D.2) Tests de substitution.

Avant d'attaquer les substitutions des bromes par des bores et des phosphores encombrés sur le dibromo-oxa[5]helicène, qui est un composé précieux, des tests ont été menés sur un substrat présentant un environnement similaire. Le 9-bromoanthracène (+/- 1,5€/g) a été sélectionné comme substitut adéquat.

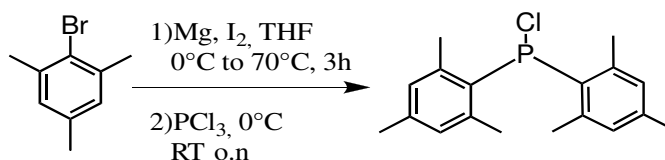
### *D.2.1 Substitution par le phosphore.*

La substitution par un phosphore via un échange brome/lithium et piégeage par la chlorodiphénylphosphine a été immédiatement concluante. Le rendement est excellent, la purification dans le dichlorométhane est aisée et la structure RX est effectuée. La RMN  $^{31}\text{P}$  de la phosphine non oxydée indique que le produit s'oxyde lentement à l'air. L'étape d'oxydation n'est pas nécessaire dans le cadre de ce projet, le  $\text{H}_2\text{O}_2$  a été ajouté pour effectuer une cycloaddition menant au triptycène (**schéma 31**). La structure RX a été déterminée pour ce composé (page 43).



**Schéma 31** : test de substitution par un phosphore encombré.

Le -PPh<sub>2</sub> n'est cependant pas un substituant très encombré (angle de tolman PPh<sub>3</sub> = 145°), on lui préférera des composés phosphorés plus basiques et plus encombrés. Dans cette optique, le ClP*t*Bu<sub>2</sub> (angle de tolman de P*t*Bu<sub>3</sub> = 182°) a été acheté et conservé sous boîte à gants, tout comme le ClP(o-tolyl)<sub>2</sub> (angle de tolman de P(o-tolyl)<sub>3</sub> = 194°) et le ClPMes<sub>2</sub> (angle de tolman PMes<sub>3</sub> = 212°) a été synthétisé (**schéma 32**). La RMN <sup>31</sup>P du produit indique une pureté moyenne, mais il est à noter que même les ClPMes<sub>2</sub> commerciale ne sont vendus qu'avec une pureté de 80%-90%.

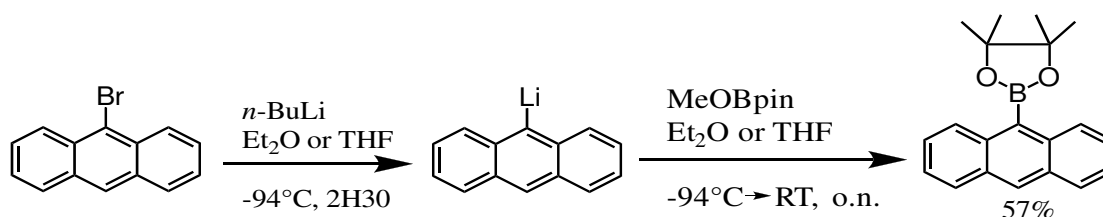


**Schéma 32** : synthèse du ClPMes<sub>2</sub>

### D.2.2 Substitutions par le bore.

Le travail sur le bore a été plus complexe. Les premiers tests de substitution concernaient l'échange du brome par des alkylborates (B(OMe)<sub>3</sub>, B(O*i*Pr)<sub>3</sub>, B(O*n*Bu)<sub>3</sub>). L'anthracène avec le triméthylborate s'hydrolyse très rapidement pour former l'acide boronique correspondant. Les RMN <sup>1</sup>H et <sup>11</sup>B des bruts des réactions avec le B(O*i*Pr)<sub>3</sub> et le B(O*n*Bu)<sub>3</sub> se sont montrés prometteurs. Cependant, le di-*n*butylborate-anthracène a été perdu lors de la purification par colonne, probablement piégé par les fonctions hydroxy de la silice, le bore étant connu pour son oxophilie. Le brut du diisopropylborate-anthracène n'a pas été purifié, une autre stratégie s'étant révélée plus efficace.

Cette stratégie est celle de la substitution par un pinacolborate (**schéma 33**). La réaction offre un bon rendement de 57%, le produit a pu être purifié par colonne (le bore plus encombré se lie moins fortement à la silice), et la structure RX a été déterminée (voir page 45).

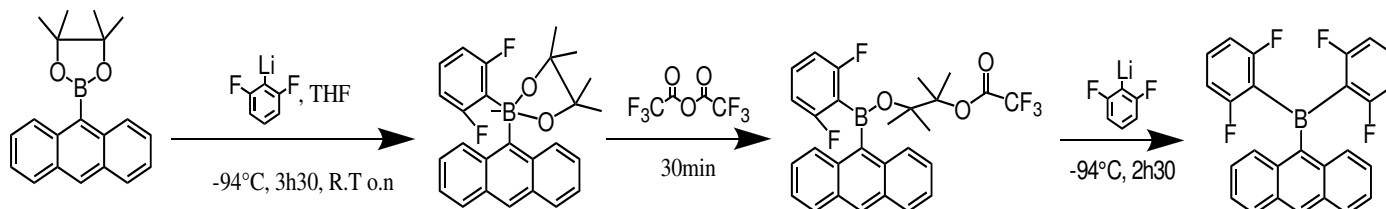


**Schéma 33** : substitution du 9-bromoanthracène par un pinacolborate.

Bien que le pinacolborate puisse être considéré comme un bon point de départ pour la conception d'une FLP, des bores plus substitués et/ou plus appauvris en électrons lui sont généralement préférés. Les recherches sur la substitution par le bore se sont donc poursuivies selon deux voies.

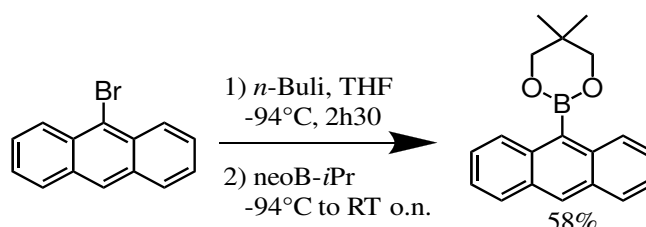
### Introduction d'un bore, puis substitution par des groupes plus encombrants :

Une procédure visant à l'ouverture du Bpin et à la substitution par des groupements aryles plus encombrés a été tentée à deux reprises en s'inspirant d'une méthode décrite dans la littérature<sup>[87]</sup>, sans succès (**schéma 34**).



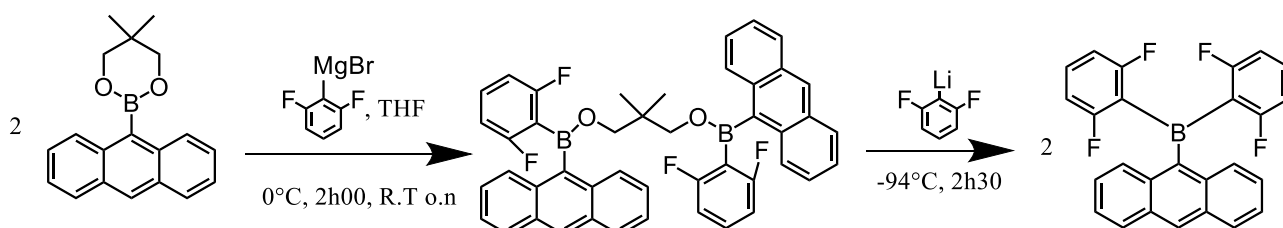
**Schéma 34** : ouverture et substitution de l'anthracène Bpin, non concluante.

Un autre bore peu encombré a été inséré sur l'anthracène, il s'agit du néopentylglycolborate (**schéma 35**).



**Schéma 35** : synthèse de l'anthracène Bneo

Une procédure dérivée de la littérature<sup>[8]</sup> a été tentée pour l'ouverture et la substitution du néopentylglycol (**schéma 36**), sans succès à nouveau.

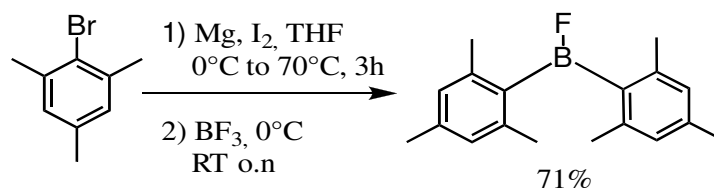


**Schéma 36** : ouverture et substitution de l'anthracène Bneo, non concluante.

Il est à noter que le lithien du 2,6-difluorobromobenzène est dangereux à manipulé, il est explosif s'il remonte au-dessus de -60°C.

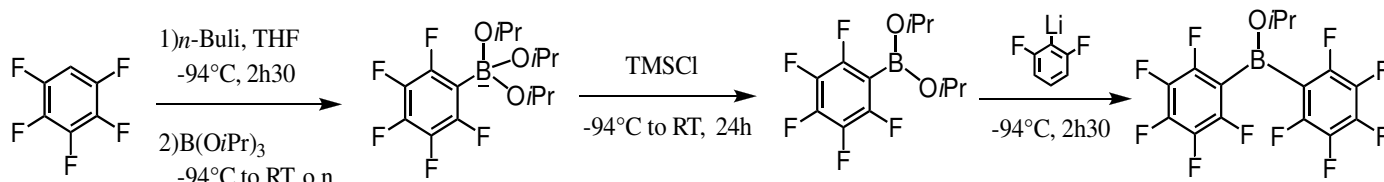
### Conception de composés borés encombrés en vue d'une substitution :

La substitution d'un bore déjà inséré sur un substrat polyaromatique s'est avéré être un challenge. La molécule doit être suffisamment stable pour permettre l'insertion d'un bore, mais suffisamment réactive pour être ouverte puis substituée. Une seconde voie a donc été envisagée, consistant à la synthèse de composés borés encombrés aptes à être utilisé par la suite pour substituer le brome de l'hélicène. Le FBMe<sub>2</sub> a été synthétisé avec succès (**schéma 37**), et purifié par sublimation.



**Schéma 37** : synthèse du FBMe<sub>2</sub>.

Les groupes mésityles ont tendance à enrichir du FBMe<sub>2</sub> en électron, ce qui diminue l'acidité de Lewis du bore. Un composé boré plus acide permettrait de varier les réactivités de nos FLPs. La synthèse d'un composé boré fluoré a été tentée, sans succès (**schéma 38**).



**Schéma 38** : Synthèse d'un bore encombré pauvre en électron, non concluante.

Il est à noter que la simple lithiation du C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>H est déjà un challenge, le lithien est très sensible aux moindres variations de température. Sur les quatre lithiations effectuées, deux ont pris une couleur bleu-gris caractéristique de l'échec d'une lithiation.

### D.3) Conception de FLPs.

Armé de plusieurs grammes de 2,12-dibromo-oxa[5]helicène et des résultats des tests de substitution effectués sur le 9-bromoanthracène, la dernière semaine de ce stage a été dédiée à la première tentative de conception d'une FLP sur base d'une structure helicène. La stratégie de synthèse adoptée a été de substituer en premier la phosphine puis le bore (borane ou borate). En effet, l'helicène substitué par la phosphine n'est a priori sujette qu'à une très lente oxydation, tandis que l'helicène substitué par un bore sera très sensible à toutes traces d'humidité, rendant sa manipulation plus délicate. Les substitutions par le  $\text{ClP}^i\text{Mes}_2$  et par le  $\text{ClP}^i\text{tBu}_2$  ont été effectuées (schéma 39).

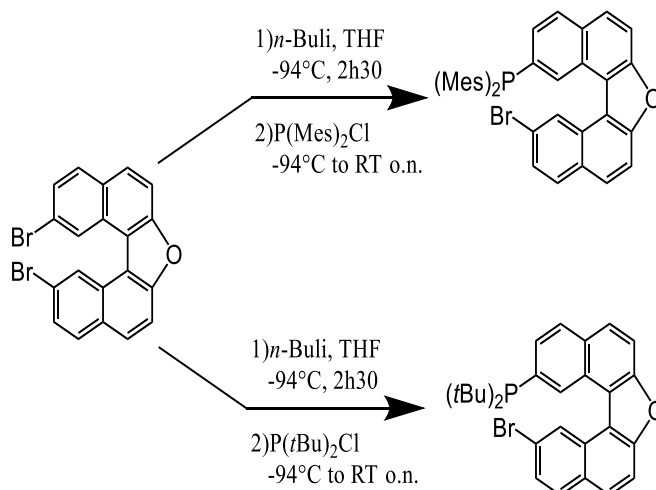


Schéma 39 : tentative de substitution d'un brome par une phosphine.

La réaction avec  $\text{ClP}^i\text{Mes}_2$  a été un échec dont la pureté très moyenne était peut-être la cause. La réaction avec  $\text{ClP}^i\text{tBu}_2$  a donc été menée, cette phosphine étant fournie à un haut degré de pureté, mais la réaction a également échoué. Dans les deux cas, la RMN  $^{31}\text{P}$  n'indique pas la présence d'un phosphore et la RMN  $^1\text{H}$  montre un mélange de 2,12-dibromo-oxa[5]helicène et de oxa[5]helicène (avec un hydrogène en position 2 et 12). Les conditions de lithiation ont été remises en cause. La publication de Dötz et al.<sup>[68]</sup> utilise le 2,12-dibromo-oxa[5]helicène en effectuant une substitution d'un brome par lithiation, en 1h30. La source de lithien est cependant floue, il est uniquement noté « BuLi ». Néanmoins, leur protocole indiquait que seul 1 équivalent de lithien était nécessaire, ce qui signifierait qu'ils ont utilisé du  $n\text{-BuLi}$ . Puisque le  $\text{tert-BuLi}$  a tendance à réagir sur lui-même au cours de la lithiation, deux équivalents auraient été utilisés.

Des tests d'hydrolyse ont été réalisés. Le premier formait le grignard de l'helicène par  $i\text{PrMgCl}$ , 1,5 équivalent à  $0^\circ\text{C}$  pendant 3h, suivi d'une hydrolyse. Aucune conversion du 2,12-dibromo-oxa[5]helicène n'a été observée. La seconde était une lithiation par 1,1 équivalent de  $n\text{-BuLi}$  pendant 3 jours, suivi d'un quenchage à l'eau. Une très faible quantité d'oxa[5]helicène a été détectée. Les phosphines ajoutées lors des tentatives de substitutions n'ont servi qu'à accélérer l'échange Li/Br en augmentant la polarité ou en servant de base de Lewis pour décoordonner les agrégats de  $n\text{-BuLi}$ .

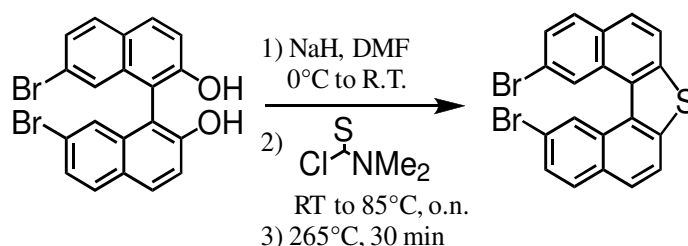
Un test de lithiation au  $\text{tert}$ -butyllithium a par la suite été mené avec succès. Le lithien est piégé par du MeOBpin conduisant à la formation de la bromohelicène pinacolborate.

#### D.4) Conclusion et perspectives.

Au cours de ces trois mois de stage, une stratégie de synthèse fiable a été développée, permettant l'obtention du 2,12-oxa[5]helicène depuis le 2,7-dihydroxynaphthalène. Le processus complet prend une à deux semaines de travail et fournit le produit à l'échelle de plusieurs grammes avec une excellente pureté. Même si la seconde étape de cette synthèse, la dimérisation par couplage oxydant, offre des rendements corrects, plusieurs pistes d'améliorations restent à être étudiées.

Les tests de substitution ont démontré la difficulté d'obtenir un composé boré encombré efficace pour une FLP. Le prix de certains composés de bore fluorés sont exorbitants, preuve de leur difficulté de préparation. Il reste néanmoins une stratégie possible pour l'insertion d'un bore qui serait de faire la substitution par le Bpin, passer par le  $-\text{BF}_3\cdot\text{K}^+$  pour ensuite former un composé boré plus encombré par substitution des fluors par des réactifs Ar-Li ou Ar-MgX.

Les développements futurs de ces recherches incluent la formation du 2,12-dibromo-thia[5]helicène via la réaction suivante (schéma 40).<sup>[68]</sup> Changer l'atome d'oxygène de l'hétérohelicène par un soufre devrait permettre de varier la géométrie de la structure, en particulier la distance entre les deux bromes.



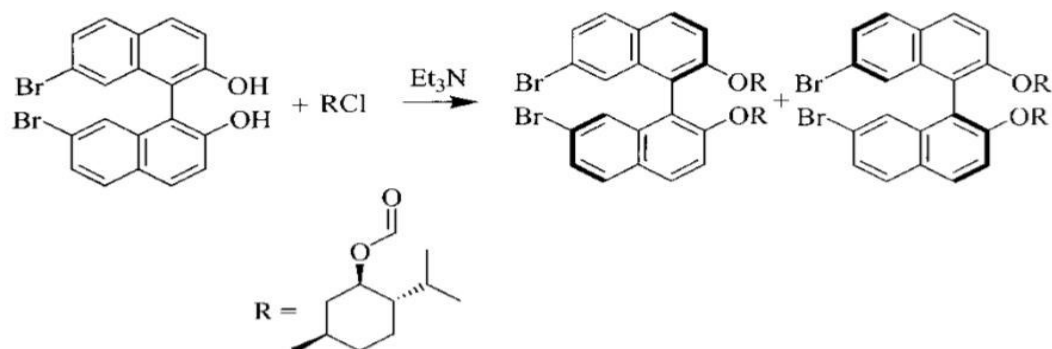
**Schéma 40** : synthèse du thia[5]helicène de Dötz et al depuis le BINOL.

Les substituants actuellement candidats pour la formation de la FLP sont les  $-\text{PrBu}_2$ ,  $-\text{P}(\text{o-tolyl})_2$ ,  $-\text{PMes}_2$ ,  $-\text{PPh}_2$ , le  $-\text{Bpin}$ , le  $-\text{BMes}_2$  et d'autres sont à l'étude. Leur combinaison devrait fournir un large panel de FLPs dont les distances B/P et les acidités/basicités de Lewis seraient variables.

Ces FLPs seront ensuite utilisées lors de test d'activation du  $\text{H}_2$  et du  $\text{CO}_2$ . La capacité de l'helicène à se comprimer ou à s'étendre comme un ressort lui permettra d'adapter la taille de son site actif pour mieux accueillir le substrat, tandis que l'énergie qu'il relâchera en reprenant sa position d'équilibre aidera à libérer le produit.

Si la FLP se révèle capable d'activer de petites molécules, une synthèse de l'helicène énantio pure sera tentée, l'intérêt principal des helicènes étant sa puissante chiralité axiale. La méthode envisagée serait la résolution optique du BINOL utilisant le menthyle comme auxiliaire chiral (schéma 41). Le R-(-)-BINOL est obtenu par cristallisation du diastéréoisomère correspondant dans l'hexane, suivie d'une réaction avec  $\text{LiAlH}_4$ . L'e.e. annoncé est supérieur 99,9%.<sup>[86]</sup>





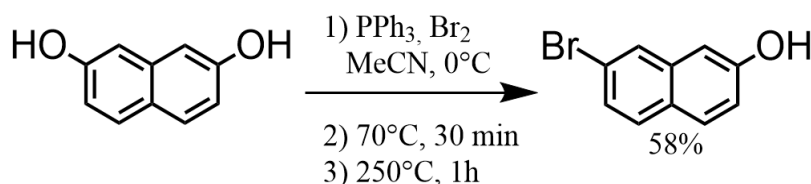
**Schéma 41** : résolution optique du BINOL utilisant le menthyle comme auxiliaire chiral.

A terme, nous espérons obtenir une grande diversité de FLPs optiquement pures construites sur un squelette hélicène flexible. Leur utilisation pour des hydrogénations, hydroborations et hydrosilylations énantiosélectives de liaisons C=C et C=X devrait apporter un outil nouveau et une alternative aux catalyses métalliques, aux domaines industriels comme aux domaines académiques.

## Annexes.

### Procédure générale pour les réactions sensibles à l'humidité :

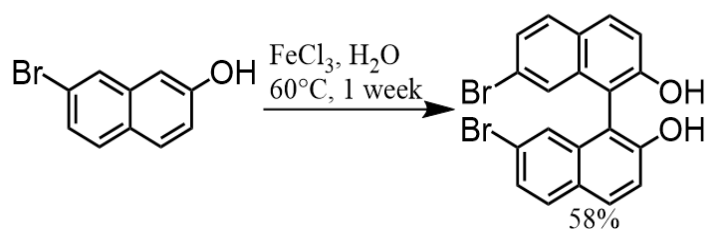
Toute la verrerie utilisée est préalablement placée dans une étuve à 90°C pendant une heure minimum. Elle est ensuite séchée à la rampe à vide et chauffée à décapeur thermique pendant 15 minutes. Après retour à RT, la verrerie est placée sous atmosphère d'argon. Les réactifs solides sont ajoutés dans la verrerie et séchée 10 minutes supplémentaires à la rampe à vide, à RT. Les réactifs liquides sont ajoutés à travers le septum à l'aide d'une seringue préalablement flushée à l'argon.



**Schéma 27:** conditions expérimentales de la réaction d'Appel.

**7-bromo-2-naphthol:** Le  $\text{PPh}_3$  (31,750 g; 1,21 mol) est mis en suspension dans un ballon contenant 100 mL de MeCN, sous forte agitation magnétique. Le  $\text{Br}_2$  (6,2 mL; 1,60 mol) est ajouté goutte à goutte à 0°C au moyen d'une ampoule à addition. Après retour à RT, le 2,7-dihydroxynaphthalène (16,125 g; 1,01 mol) est ajouté en une fois. Le mélange est chauffé 30 minutes à 70°C. Le solvant est éliminé au rotavap. Le ballon est équipé d'un gas trap contenant du KOH 1M et des pastilles de KOH et le résidu noir est chauffé à 250°C pendant une heure. Le produit est purifié par chromatographie flash (dichlorométhane/hexane, gradient de 50/50 à 100/0). Le produit est une poudre beige, R=58%.

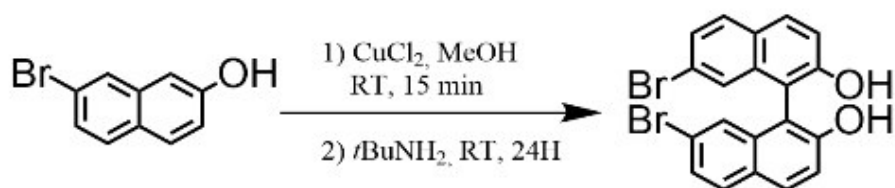
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D)  $\delta$  7.84 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H).



**Schéma 28:** conditions expérimentales du couplage oxydant, après optimisation.

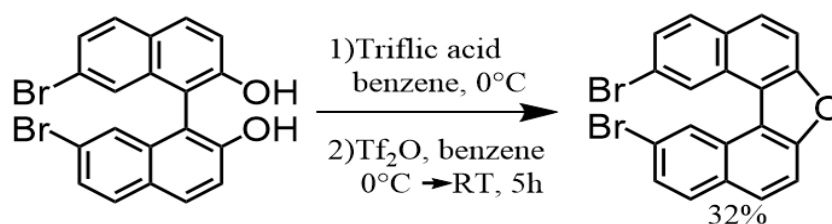
**7,7'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) :** Le  $\text{FeCl}_3$  (37,709 g ; 232,41 mmol) est dissout dans mL d'eau distillée. Le 7-bromo-2-naphthol (13,107 g ; 58,76 mmol) est ajouté à la solution. Le mélange est porté à  $60^{\circ}\text{C}$  pendant 1 semaine. Après retour à RT, le mélange est filtré. Le solide obtenu est dissout dans du dichlorométhane, puis lavé à l'eau. La phase orga est décoloré sur charbon actif, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , et le solvant est évaporé au rotavap. Le brut est purifié par chromatographie flash (hexane/acétate d'éthyle, gradient de 95/5 à 3/1). Le produit pur est un solide orange, R=58%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHLOROFORM-D}$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.48 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 8.9, 1.3$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 5.04 (s, 2H).



**Schéma 29:** méthodes alternatives de synthèse du BINOL

**7,7'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) :** 80 mL de méthanol est dégazé en faisant buller de l'argon dedans pendant 15 minutes. Le 7-bromo-2-naphthol (2,201 g ; 9,87 mmol) et le  $\text{CuCl}_2$  (2,691 g ; 20,01 mmol) sont dissouts dans 50 mL de ce méthanol et agités sous atmosphère d'argon pendant 15 minutes. La *tert*-butylamine (8,5 mL ; 80,89 mmol) est diluée dans les 30 mL de méthanol dégazé restant, puis ajoutée au mélange précédent en 20 minutes. L'agitation est maintenue 24h. La solution est placée à  $0^{\circ}\text{C}$  et  $\text{HCl}$  6M est ajouté jusqu'à neutralisation. Le méthanol est évaporé au rotavap, le résidu est repris par 50 mL d'acétate d'éthyle et lavé au  $\text{NaCl}$  sat. et à l'eau distillée. Purification et RMN  $^1\text{H}$  : voir ci-dessus. Le produit pur est un solide rouge, R=21%.

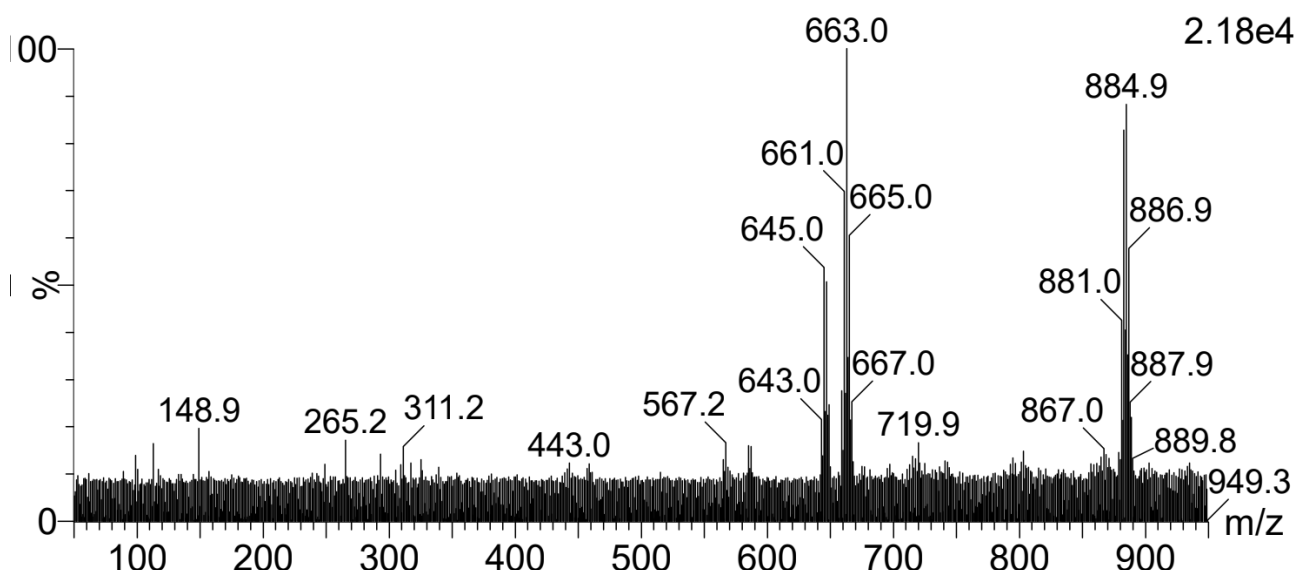


**Schéma 30:** conditions expérimentales de la cyclisation menant à l'oxa[5]hélicène.

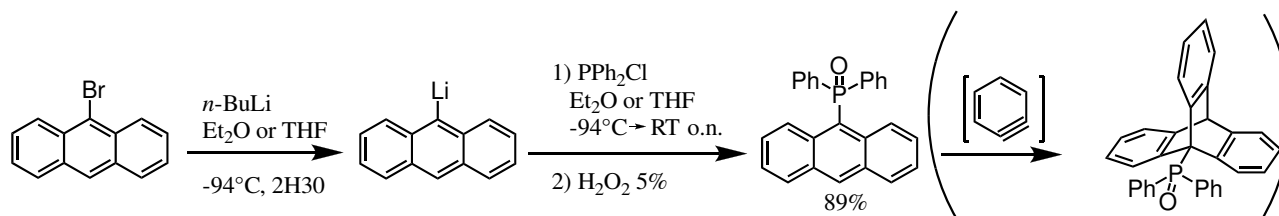
**2,12-dibromooxa[5]helicene :** Le BINOL (8,510g ; 19,16 mmol) est dissout dans 400 mL de benzène. La solution est placée à 0°C, et l'acide triflique est ajouté (7,0 mL ; 79,10 mmol). L'anhydride triflique ( $\text{TiF}_2\text{O}$ ) (13,0 mL ; 79,25 mmol) préalablement dilué dans 100 mL de benzène est ajouté à la solution précédente à 0°C. Le mélange est laissé revenir à RT sous agitation pendant 5h. Le mélange est consciencieusement lavé au  $\text{NaHCO}_3$  sat., puis à l'eau distillé. La phase orga est séchée et évaporée au rotavap. Le produit brut n'est pas purifié d'avantage. Quand c'est nécessaire, une chromatographie flash peut être réalisée (dichlorométhane/cyclohexane, 1/1). Le produit est un solide rose, R=32%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ - $d_3$ )  $\delta$  9.25 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 7.92 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.69 (dd,  $J = 8.7, 1.7$  Hz, 2H).

Spectrométrie de masse du 2,12-dibromooxa[5]hélicène, ionisé par électrospray :



Les pics centrés en 884,9 Daltons indique la présence de quadrimère, ceux autour de 663,0 Daltons indique la présence de trimère, voir figure 12. Même si le 2,12-dibromooxa[5]hélicène n'est pas visible par cette méthode, les pics centrés sur 645,0 Daltons prouve que la fermeture de cycle sur le trimère a bien eu lieu.



**Schéma 31** : test substitution par un phosphore encombré.

**Oxyde de 9-(biphényl)-anthracène** : Dans une verrerie préparée comme indiqué dans la procédure générale, le 9-bromoanthracène (7,509 g; 29,20 mmol) est dissout dans 90 mL de THF anhydre. La solution est placée dans un bain à  $-94^{\circ}\text{C}$ . Le  $n\text{-BuLi}$  (13,0 mL ; 32,50 mmol) est ajouté goutte à goutte en 30 minutes sous agitation. Après 2h30, le  $\text{ClPPh}_2$  (6,0 mL ; 32,47 mmol) est ajouté lentement. La solution est laissée revenir à RT et maintenue sous agitation toute la nuit. La réaction est quenchée par 20 mL d'eau distillée. L' $\text{H}_2\text{O}_2$  (3mL ; 63,0 mmol) est dilué dans 20 mL d'eau puis ajouté lentement au milieu réactionnel. L'agitation est maintenue pendant 1h. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases orgas sont lavées au NaCl sat. puis à l'eau. Les solvants sont retirés au rotavap. Le produit brut est purifié par recristallisation dans le dichlorométhane. Le produit pur est un cristal jaune, R= 89%.

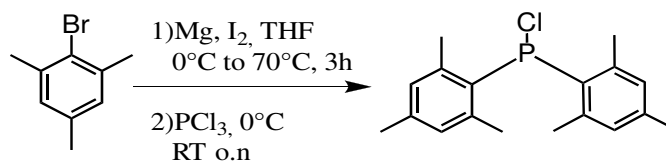
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHLOROFORM-D}$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.60 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.71 (ddd,  $J = 12.2, 8.2, 1.2$  Hz, 4H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 6H), 7.26 (td,  $J = 7.0, 1.2$  Hz, 2H).

$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CHLOROFORM-D}$ )  $\delta$  32.06 (s).

La RMN  $^{31}\text{P}$  avant action du  $\text{H}_2\text{O}_2$  indique un ratio phosphine oxydée/phosphosine de 0,04:1.

Structure RX du composé :



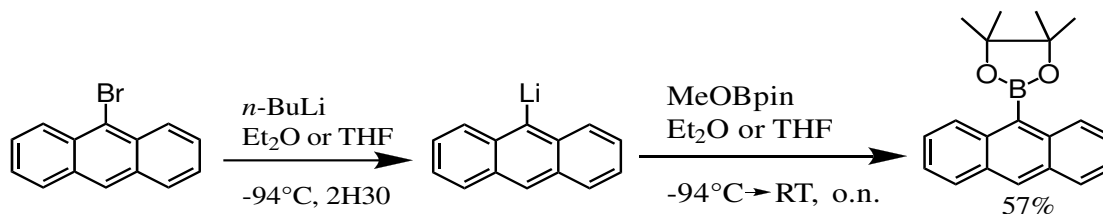


**Schéma 32** : synthèse du CIPMes<sub>2</sub>

**Bis(2,4,6-triméthylphényl)chlorophosphine** : Dans une verrerie (bicol surmonté d'un réfrigérant droit lui-même surmonté d'une ampoule à addition) préparée comme indiqué dans la procédure générale, le magnésium (0,671 g; 27,60 mmol) est placé avec quelques paillettes de diiode dans le ballon, et 14 mL de THF anhydre sont ajoutés. La solution est placée dans un bain à 0°C. Via l'ampoule à addition, le bromure de mésityle (3,84 mL ; 25,10 mmol) dilué dans 20 mL de THF anhydre est ajouté lentement sous agitation. La solution est chauffée à reflux pendant 3h. Dans un schlenk, le PCl<sub>3</sub> (0,88 mL ; 10,04 mmol) dilué dans 20 mL de THF anhydre est placé dans un bain à 0°C. Le grignard est ajouté goutte à goutte dans ce schlenk. Le mélange est laissé revenir à RT durant la nuit sous agitation. Le solvant est évaporé au rotavap. Le produit est filtré sous vide et lavé par du diéthyléther. Le produit brut n'est pas purifié, dû à sa grande sensibilité à l'air. Le produit est un solide beige.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 6.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H).

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CHLOROFORM-D) δ 85.75 (s), 75.34 (s), -25.04 (s), -92.49 (s).



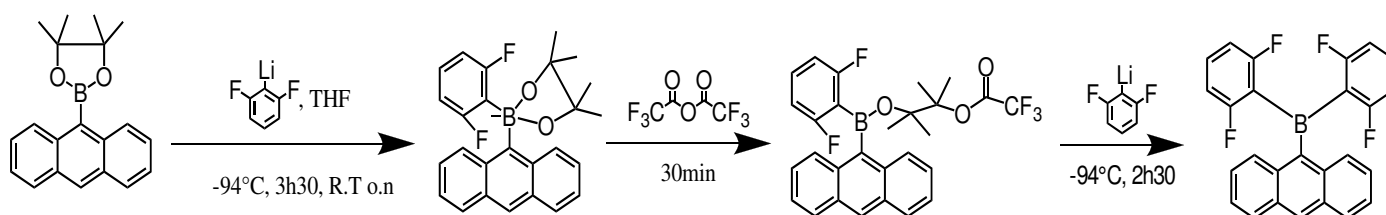
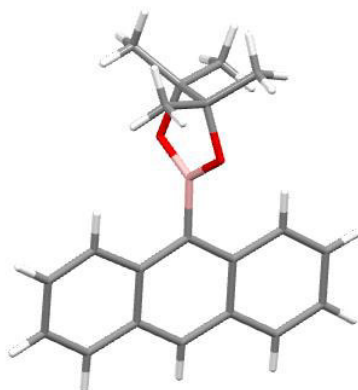
**Schéma 33** : substitution du bromoanthracène par un pinacolborate.

**2-(anthracène-9-yl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (anthracène-Bpin)**: Dans une verrerie préparée comme indiqué dans la procédure générale, le 9-bromoanthracène (2,500 g; 9,73 mmol) est dissout dans 40 mL de THF anhydre. La solution est placée dans un bain à -94°C. Le *n*-BuLi (4,2 mL ; 10,50 mmol) est ajouté goutte à goutte en 10 minutes sous agitation. Après 2h30, le MeO-Bpin (1,7 mL ; 10,39 mmol) est ajouté lentement. La solution est laissée revenir à RT et maintenue sous agitation toute la nuit. La réaction est quenchée par 20 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases orgas sont lavées au NaCl sat. puis à l'eau. Les solvants sont retirés au rotavap. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (cyclohexane/acétate d'éthyle, 98/2). Le produit pur est un cristal blanc, R=57%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D)  $\delta$  8.45 (dd,  $J = 13.3, 5.6$  Hz, 3H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 4H), 1.58 (s, 12H).

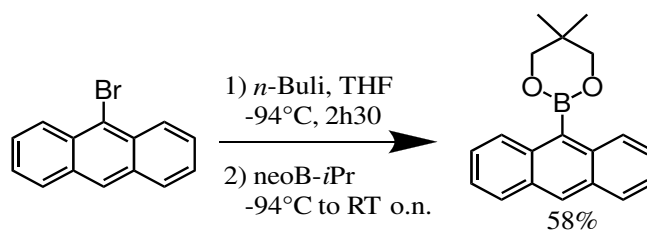
$^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz, CHLOROFORM-D)  $\delta$  32.33 (s).

Structure RX du composé:



**Schéma 34** : ouverture et substitution de l'anthracène Bpin, non concluante.

**2(anthracène-9-yl)-bis(2,6-difluorophényl)borane**: Dans une verrerie préparée comme indiqué dans la procédure générale, le 1-bromo-2,3-difluorobenzène (0,43 mL; 3,49 mmol) est dilué dans 20 mL de THF anhydre. La solution est placée dans un bain à  $-94^\circ\text{C}$ . Le  $n\text{-BuLi}$  (1,4 mL; 3,50 mmol) est ajouté goutte à goutte en 10 minutes sous agitation. Après 2h, le Bpin (0,997 g; 3,28 mmol) dissout dans 20 mL de THF anhydre est ajouté lentement. La solution est laissée agitée à froid pendant 3h30, puis revenir à RT pendant la nuit. Le mélange réactionnel est remis à  $-94^\circ\text{C}$ , puis l'anhydride trifluoroacétique (0,52 mL; 3,74 mmol) est ajouté au goutte à goutte et l'agitation est maintenue 30 minutes. Dans un autre schlenk, 1-bromo-2,3-difluorobenzène (0,21 mL; 1,71 mmol) est dilué dans 20 mL de THF anhydre. Le schlenk est placé à  $-94^\circ\text{C}$ . Le  $n\text{-BuLi}$  (1,4 mL; 3,50 mmol) est ajouté goutte à goutte en 10 minutes sous agitation. Après 2h30 à froid, le contenu du premier schlenk est ajouté à celui-ci. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température en 3h. Le solvant est évaporé sous vide. Aucune purification n'est entreprise, le brut ne présentant aucune trace du produit souhaité.

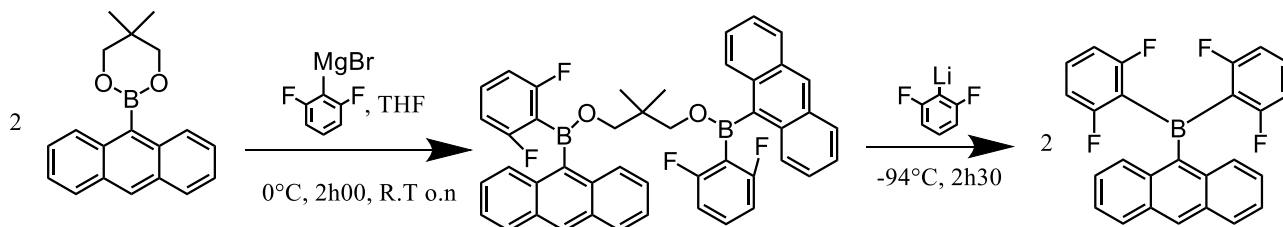


**Schéma 35** : synthèse de l'anthracène Bneo

**5,5-Diméthyl-2-(anthracène-9-yl)-1,3,2-dioxaborinane (anthracène-Bneo):** Dans une verrerie préparée comme indiqué dans la procédure générale, le 9-bromoanthracène (1,195 g; 4,65 mmol) est dissout dans 40 mL de THF anhydre. La solution est placée dans un bain à  $-94^\circ\text{C}$ . Le  $n\text{-BuLi}$  (2,4 mL; 6,00 mmol) est ajouté goutte à goutte en 10 minutes sous agitation. Après 2h30, le  $i\text{Pr-Bneo}$  (0,799 g; 4,64 mmol) est ajouté lentement. La solution est laissée revenir à RT et maintenue sous agitation toute la nuit. La réaction est quenchée par 20 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases orgas sont lavées au NaCl sat. puis à l'eau. Les solvants sont retirés au rotavap. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (cyclohexane/acétate d'éthyle, gradient de 98/2 à 90/10). Le produit pur est un solide orange, R=58%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHLOROFORM-D}$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 2H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 4.04 (s, 4H), 1.28 (s, 6H).

$^{11}\text{B NMR}$  (128 MHz,  $\text{CHLOROFORM-D}$ )  $\delta$  28.81 (s).

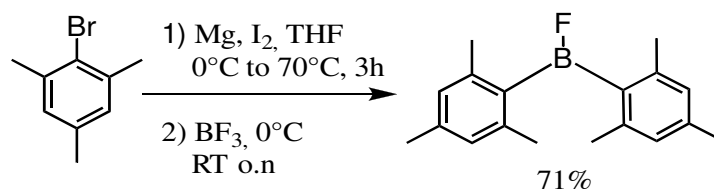


**Schéma 36** : ouverture et substitution de l'anthracène Bneo, non concluante.

**2-(anthracène-9-yl)-bis(2,6-difluorophényl)borane:** Dans une verrerie préparée comme indiqué dans la procédure générale, le 1-bromo-2,3-difluorobenzène (0,42 mL; 3,41 mmol) est dilué dans 20 mL de THF anhydre. La solution est placée dans un bain à  $-4^\circ\text{C}$ . Le  $i\text{PrMgCl}$  (1,7 mL; 3,40 mmol) est ajouté goutte à goutte en 10 minutes sous agitation. Après 2h, le Bneo (0,500 g; 1,72 mmol) dissout dans 20 mL de THF anhydre est ajouté lentement. La solution est laissée revenir à RT et maintenue sous agitation toute la nuit. Dans un autre schlenk, 1-bromo-2,3-difluorobenzène (0,21 mL; 1,71 mmol) est dilué dans 20 mL de THF anhydre. Le schlenk est placé à  $-94^\circ\text{C}$ . Le  $n\text{-BuLi}$



(0,68 mL ; 1,7 mmol) est ajouté goutte à goutte en 10 minutes sous agitation. Après 2h30 à froid, le contenu du premier schlenk est ajouté à celui-ci. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température en 3h. Le solvant est évaporé sous vide. Aucune purification n'est entreprise, le brut ne présentant aucune trace du produit souhaité.

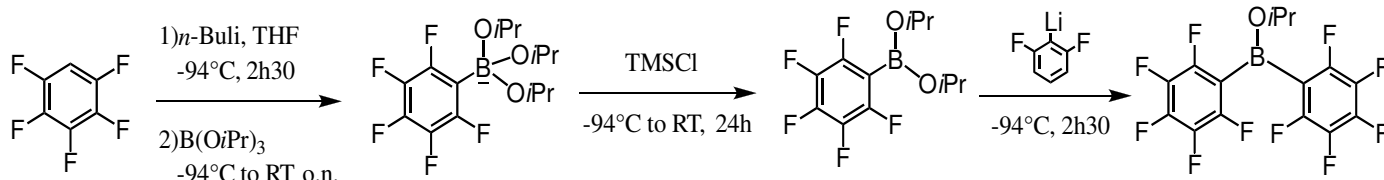


**Schéma 37** : synthèse du FBMe<sub>2</sub>.

**Bis(2,4,6-triméthylphényl)fluoroborane** : Dans une verrerie (bicol surmonté d'un réfrigérant droit lui-même surmonté d'une ampoule à addition) préparée comme indiqué dans la procédure générale, le magnésium (1,07 g; 44,58 mmol) est placé avec quelques paillettes de diiode dans le ballon, et 14 mL de THF anhydre sont ajoutés. La solution est placée dans un bain à 0°C. Via l'ampoule à addition, le bromure de mésityle (6,11 mL ; 39,93 mmol) dilué dans 20 mL de THF anhydre est ajouté lentement sous agitation. La solution est chauffée à reflux pendant 3h. Dans un schlenk, le BF<sub>3</sub> (2,3 mL ; 18,63 mmol) dilué dans 20 mL de THF anhydre est placé dans un bain à 0°C. Le grignard est ajouté goutte à goutte dans ce schlenk. Le mélange est laissé revenir à RT durant la nuit sous agitation. Le solvant est évaporé au rotavap. Le produit est lavé puis filtré avec 4x20 mL de pentane, le filtrat est évaporé au rotavap. Le produit brut est purifié par sublimation. Le produit pur est un cristal blanc, R=71%.

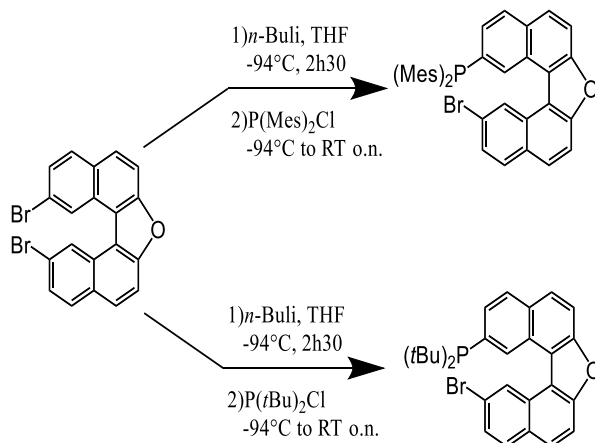
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 6.83 (s, 3H), 2.32 – 2.27 (m, 5H), 2.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 9H).

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, CHLOROFORM-D) δ 52.22 (s).



**Schéma 38** : Synthèse d'un bore encombré pauvre en électron, non concluante.

**Bis(pentafluorométhylphényl)isopropylborate** : Dans une verrerie préparée comme indiqué dans la procédure générale, le pentafluorobenzène (3,4 mL ; 30,63 mmol) est dissout dans 25 mL de THF anhydre. La solution est placée dans un bain à -94°C. Le *n*-BuLi (13,0 mL ; 32,03 mmol) est ajouté au pousse-seringue en 2h sous agitation. Après 1h supplémentaire à froid, le B(O*i*Pr)<sub>3</sub> (6,5 mL ; 28,17 mmol) est ajouté lentement. La solution est laissée revenir à RT et maintenue sous agitation toute la nuit. Le mélange réactionnel est remis à -94°C et le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) (3,9 mL ; 30,73 mmol) est ajouté et la solution est laissée sous agitation 1h30 avec retour à RT. Les solvants sont évaporés, une distillation sous vide est effectuée mais aucun produit n'est récupéré. Le second équivalent de lithien ne sera pas ajouté.



**Schéma 39** : tentative de substitution d'un brome par une phosphine.

**2-Bis(2,4,6-triméthylephényl)phosphine-12-bromo-oxa[5]helicène**: Dans une verrerie préparée comme indiqué dans la procédure générale, le 2,12-dibromooxa[5]helicène (0,498 g ; 1,17 mmol) est dissout dans 30 mL de THF anhydre. La solution est placée dans un bain à -94°C. Le *n*-BuLi (0,47 mL ; 1,18 mmol) est ajouté goutte à goutte en 5 minutes sous agitation. Après 2h30, le PMes<sub>2</sub>Cl (0,358 g ; 1,18 mmol) est ajouté lentement. La solution est laissée revenir à RT et maintenue sous agitation toute la nuit. Le produit désiré n'est pas obtenu.

**2-Bis(*tert*-butyl)phosphine-12-bromo-oxa[5]helicène**: Dans une verrerie préparée comme indiqué dans la procédure générale, le 2,12-dibromooxa[5]helicène (0,427 g ; 1,00 mmol) est dissout dans 30 mL de THF anhydre. La solution est placée dans un bain à -94°C. Le *n*-BuLi (0,41 mL ; 1,03 mmol) est ajouté goutte à goutte en 5 minutes sous agitation. Après 2h30, le P*t*Bu<sub>2</sub>Cl (0,20 mL ; 1,03 mmol) est ajouté lentement. La solution est laissée revenir à RT et maintenue sous agitation toute la nuit. Le produit désiré n'est pas obtenu.

## References.

- [1]G. N. Lewis, Valence and the Structure of Atoms and Molecules, Chemical Catalogue Company, New York, **1923**
- [2]Brønsted, J. N., *Recl Trav Chim Pays-Bas*, **1923**, 42, 718–728.
- [3]Stephens, F. H.; Pons, V.; Baker, T. R., *Dalton Trans*, **2007**, 2613–2626
- [4]Brown, H. C.; Schlesinger, H. I.; Cardon, S. Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 325.
- [5]Wittig, G.; Benz, E., *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 1999 – 2013.
- [6]Welch, G. C. ; Juan, R. R. S. ; Masuda, J. D. ; Stephan, D. W., *Science*, **2006**, 314, 1124 – 1126.
- [7]Welch, G. C.; Stephan, D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1880- 1881.
- [8]Spies, P.; Erker, G.; Kehr, G.; Bergander, K.; Fröhlich, R.; Grimme, S.; Stephan, D. W., *Chem. Commun.*, **2007**, 5072-5074.
- [9]Stephan, D. W. ; Greenberg, S. ; Graham, T. W. ; Chase, P. ; Hastie, J. J. ; Geier, S. J. ; Farrell, J. M. ; Brown, C. C. ; Heiden, Z. M. ; Welch, G. C. ; Ullrich, M. ; *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 12338 – 12348.
- [10]Schwendemann, S.; Tumay, T. A.; Axenov, K. V.; Peuser, I.; Kehr, G.; Fröhlich, R.; Erker, G., *Organometallics*, **2010**, 29, 1067.
- [11]Chernichenko, K.; Madarász, Á.; Pápai, I.; Nieger, M.; Leskelä, M.; Repo, T., *Nature Chem.*, **2013**, 5, 718-723.
- [12]Mahdi, T.; Heiden, Z. M.; Grimme, S.; Stephan, D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 4088-4091
- [13]Segawa, Y.; Stephan, D. W., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11963- 11965.
- [14]Heiden, Z. M. ; Stephan, D. W., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 5729 – 5731.
- [15]Chen, D.; Klankermayer, J., *Chem. Commun.*, **2008**, 2130-2131.
- [16]Chen, D.; Wang, Y.; Klankermayer, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 9475-9478.
- [17]Wang, X.; Kehr, G.; Daniliuc, C. G.; Erker, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 3293-3303.
- [18]Sumerin, V.; Chernichenko, K.; Nieger, M.; Leskelä, M.; Rieger, B.; Repo, T., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 2093-2110.
- [19]Mömming, C. M. ; Otten, E. ; Kehr, G. ; Fröhlich, R. ; Grimme, S. ; Stephan, D. W. ; Erker, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 6643 – 6646.
- [20]Ménard, G. ; Gilbert, T. M. ; Hatnean, J. A., Kraft, A. ; Krossing, I. ; Stephan, D. W., *Organometallics*, **2013**, 32, 4416 – 4422.
- [21]Bertini, F. ; Lyaskoyskyy, V. ; Timmer, B. J. J. ; de Kanter, F. J. J. ; Lutz, M. ; Ehlers, A. W. ; Slootweg, J. C. ; Lammertsma, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 201 – 204.
- [22]Zhao, X. ; Stephan, D. W., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 1833 – 1835.
- [23]Sajid, M. ; Klose, A. ; Birkmann, B. ; Liang, L. Y. ; Schirmer, B. ; Wiegand, T. ; Eckert, H. ; Lough, A. J. ; Fröhlich, R. ; Daniliuc, C. G. ; Grimme, S. ; Stephan, D. W. ; Kehr, G. ; Erker, G., *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 213 – 219.
- [24]Otten, E. ; Neu, R. C. ; Stephan, D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 9918 – 9919.
- [25]Ashley, A. E. ; Thompson, A. L. ; Hare, D. O., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 9839 – 9843
- [26]Berkefeld, A. ; Piers, W. E. ; Parvez, M. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 10660 – 10661.
- [27]Ménard, G. ; Stephan, D. W. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 1796 – 1797.
- [28]Courtemanche, M. A. ; Legare, M. A. ; Maron, L. ; Fontaine, F. G. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 9326 – 9329.
- [29]Aillard, P., Voituriez, A., & Marinetti, A., *Dalton Trans.*, **2014**, 43(41), 15263–15278.
- [30]Saleh, N., Shen, C., & Crassous, J., *Chemical Science*, **2014**, 5(10), 3680.
- [31]Gingras, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42(3), 968–1006.
- [32]Meisenheimer, J.; Witte, K., *Chem. Ber.*, **1903**, 36, 4153.
- [33]Weitzenböck, R. and H. Lieb, *Monatsh.*, **1913**, 33, 549–565

- [34]Newman, M. S., & Lednicer, D., *Journal of the American Chemical Society*, **1956**, 78(18), 4765–4770.
- [35]Wilen, S. H., *Resolving Agents and Resolutions in Organic Chemistry. Topics in Stereochemistry*, **2007**, 107–176.
- [36]Flammand-Barbieux, M., Nasielski J., and Martin, R. H., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 7, 743–744
- [37]Weidlich, H. A., *Ber.*, **1938**, 71, 1203–1209.
- [38]Newman, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 1683–1687.
- [39]Longbin, L. and Katz, T. J., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3983–3986.
- [40]Martin, R. H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, 13, 649.
- [41]Laarhoven, W. H., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **1983**, 102, 185.
- [42]Mallory, F. B., Mallory, C. W. J., *Org. Chem.*, **1983**, 48, 526.
- [43]Martin, R. H., Morren, G. and Schurter, J. J., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, 3683–3688.
- [44]Moradpou, A.; Nicoud, J. F.; Balavoin, G.; Kagan, H.; Tsoucari, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2353.
- [45]Muszkat, K.; Fischer, E., *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 662.
- [46]Bernstein, W. J.; Calvin, M.; Buchardt, O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 527.
- [47]Sudhakar, A.; Katz, T. J., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2231.
- [48]Diels, O.; Alder, K. Liebigs Ann., *Chem.*, **1928**, 460, 98.
- [49]Carreño, M. C.; Hernandez-Sanchez, R.; Mahugo, J.; Urbano, A. J., *Org. Chem.*, **1999**, 64, 1387.
- [50]Newman, M. S.; Wolf, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3225.
- [51]Yamaguchi, M.; Okubo, H.; Hiram, M., *Chem. Commun.*, **1996**, 1771.
- [52]Pieters, G.; Gaucher, A.; Prim, D.; Marrot, J., *Chem. Commun.*, **2009**, 4827.
- [53]Ichikawa, J.; Yokota, M.; Kudo, T.; Umezaki, S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 4870.
- [54]Collins, S. K.; Grandbois, A.; Vachon, M. P.; Côte, J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 2923.
- [55]Shimizu, M.; Nagao, I.; Tomioka, Y.; Hiyama, T., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 8096.
- [56]Peña, D.; Perez, D.; Guitian, E.; Castedo, L., *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1555.
- [57]Nejedlý, J.; Šámal, M.; Rybáček, J.; Tobrmanová, M.; Szydlo, F.; Coudret, C.; Neumeier, M.; Vacek, J.; Vacek Chocholoušová, J.; Buděšínský, M.; Šaman, D.; Bednářová, L.; Sieger, L.; Stará, I. G.; Starý, I., *Angewandte Chemie International Edition*, **2017**, 56(21), 5839–5843.
- [58]Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 5470.
- [59]Dreher, S. D.; Weix, D. J.; Katz, T. J. J., *Org. Chem.*, **1999**, 64, 3671.
- [60]Caronna, T.; Gabbiadini, S.; Mele, A.; Recupero, F., *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 1.
- [61]Groen, M. B.; Schadenb., H.; Wynberg, H. J., *Org. Chem.*, **1971**, 36, 2797.
- [62]Teuber, H.; Vogel, L., *Chem. Ber*, **1970**, 103, 3319.
- [63]Fox, J. M.; Katz, T. J. J., *Org. Chem.*, **1999**, 64, 302.
- [64]Mísek, J.; Teplý, F.; Stará, I. G.; Tichý, M.; Saman, D.; Císarov a, I.; Vojtíšek, P.; Starý, I., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 3188.
- [65]Staab, H. A.; Diehm, M.; Krieger, C., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8357.
- [66]Högberg, H. E., *Acta Chem. Scand.*, **1973**, 27, 2591.
- [67]Tomuschat, P.; Kröner, L.; Steckhan, E.; Nieger, M.; Dötz, K. H., *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 700.
- [68]Schneider, J. F.; Nieger, M.; Nattinen, K.; Dötz, K. H., *Synthesis*, **2005**, 1109.
- [69]Pereira, D. E.; Neelima; Leonard, N. J., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5895.
- [70]Pischel, I.; Grimme, S.; Kotila, S.; Nieger, M.; Vögtle, F., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 109.
- [71]Dumitrascu, F.; Draghici, C.; Caira, M. R.; Badoiu, A.; Barbu, L.; Cristea, M., *ARKIVOC*, **2005**, (x), 165.
- [72]Miyasaka, M.; Pink, M.; Rajca, S.; Rajca, A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 5954.
- [73]Shen, Y., & Chen, C.-F., *Chemical Reviews*, **2011**, 112(3), 1463–1535.

- [74] Hassine, B. B.; Gorsane, M.; Geerts-Evrard, F.; Pecher, J.; Martin, R. H.; Castelet, D., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1986**, 95, 547.
- [75] Reetz, M. T.; Sostmann, S., *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 603, 105.
- [76] Dreher, S. D.; Katz, T. J.; Lam, K. C.; Rheingold, A. L., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 815.
- [77] Sato, I.; Yamashima, R.; Kadowaki, K.; Yamamoto, J.; Shibata, T.; Soai, K., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 1096.
- [78] Tani, Y.; Ubukata, T.; Yokoyama, Y.; Yokoyama, Y., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1639.
- [79] Kelly, T. R., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 514.
- [80] Pijper, D. ; Jongejan, M. G. M. ; Meetsma, A. ; Feringa, B. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 4541-52.
- [81] Schaefer, J. P.; Higgins, J.; Shenoy, P. K., *Org. Synth.*, **1969**, 49, 6
- [82] Lv, N., Xie, M., Gu, W., Ruan, H., Qiu, S., Zhou, C., & Cui, Z., *Organic Letters*, **2013**, 15(10), 2382–2385.
- [83] More, N. Y., & Jeganmohan, M., *Chemical Communications*, **2017**, 53(69), 9616–9619.
- [84] Bering, L., Vogt, M., Paulussen, F. M., & Antonchick, A. P., *Organic Letters*, **2018**, 20(13), 4077–4080.
- [85] Lustenberger, P., & Diederich, F., *Helvetica Chimica Acta*, **2000**, 83(11), 2865–2883.
- [86] Bandini, M., Casolari, S., Giorgio Cozzi, P., Proni, G., Schmohel, E., Spada, G. P., Umani-Ronchi, A., *European Journal of Organic Chemistry*, **2000**, 2000(3), 491–497.
- [87] Ito, M., Ito, E., Hirai, M., & Yamaguchi, S., *The Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 83(15), 8449–8456.